### СОДЕРЖАНИЕ

Том 47, номер 6, 2021	пояорь—декаорь
Статьи журнала по соглашению авторов с компанией Pleiades Publishing, Inc. публикуются на английском языке в журнале " <i>Human Physiology</i> " ISSN 0362-1197, Pleiades	Publishing, Inc.
Роль скрытых звеньев в работе мозговых систем обеспечения идентификации и категоризации зрительных стимулов	
М. В. Киреев, Р. С. Машарипов, А. Д. Коротков, С. В. Медведев	5
Клинико-нейробиологические корреляции у пациенток юношеского возраста с несуицидальным самоповреждающим поведением	
Е. В. Изнак, А. Ф. Изнак, И. В. Олейчик, С. А. Зозуля	18
Микрогравитационный нейроофтальмологический синдром. Особенности клинической картины и классификации	
И. А. Макаров, Ю. И. Воронков, В. В. Богомолов, И. В. Алферова	25
Мультипараметрический подход к оценке кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза)	
Е.В.Потапова, М.А.Михайлова, А.К.Королева, Д.Д.Ставцев, В.В.Дремин, А.В.Дунаев, Н.Ю.Якушкина, А.И.Крупаткин, Н.Б.Маргарянц	33
Влияние компьютерной нагрузки и сезонного фактора на показатели сердечно-сосудистой системы у младших школьников	
Н.Б.Панкова, И.Б.Алчинова, О.И.Ковалёва, М.А.Лебедева, Н.Н.Хлебникова, А.Б.Черепов, Л.А.Носкин, М.Ю.Карганов	43
Метаболические изменения в организме студентов под действием учебной нагрузки профилактика нарушений	ī,
С. Е. Фоменко, Н. Ф. Кушнерова, В. Г. Спрыгин	56
Влияние эндоморфинов-1,2 на функциональную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови <i>in vitro</i>	
С. В. Гейн, Я. А. Кадочникова	65
Взаимосвязи уровней $25(OH)D$ и компонентов состава тела у лиц юношеского возра	аста
Г. Н. Кострова, С. И. Малявская, А. В. Лебедев	72
Особенности функций систем внимания и самооценки состояния здоровья, связанные с возрастом и ишемической болезнью сердца	
О. М. Разумникова, И. В. Тарасова, О. А. Трубникова	79
Взаимосвязь уровня экспрессии кальций-транспортирующих белков саркоплазмати ретикулума кардиомиоцитов и структурно-функционального состояния сердца пац с постоянной формой фибрилляции предсердий	
Д. С. Кондратьева, Е. А. Арчаков, Э. Ф. Муслимова, С. А. Афанасьев, С. В. Попов	88
Динамика обмена липидов у испытателей в ходе 120-суточной изоляции в гермообъ	еме
Е. А. Маркина, О. А. Журавлева, Д. С. Кузичкин, А. В. Поляков, А. А. Маркин, Л. В. Вострикова, И. В. Заболотская, В. И. Логинов	95
ОБЗОРЫ	
Сезонная динамика массы тела у здоровых людей: мета-анализ	
Н. В. Кузьменко, В. А. Цырлин, М. Г. Плисс, М. М. Галагудза	100

Молекулярно-клеточные изменения в патогенезе эндометриоза	
К. А. Тониян, О. И. Орлов, В. В. Бояринцев, И. В. Огнева	115
В поисках структурно-функционального следа эффектов перекрестной адаптации: проблемы трансляционной физиологии	
О. С. Глазачев, С. Ю. Крыжановская	125
ХРОНИКА	
Памяти Веры Михайловны Владимирской	134
Памяти Александра Николаевича Шеповальникова	135

### **CONTENTS**

November-December

Vol. 47, No. 6, 2021

A simultaneous English language translation of this journal is available from Pleiades Publishing, Inc.	
Distributed worldwide by Springer. <i>Human Physiology</i> ISSN 0362-1197.	
Functional Role of the Hidden Nodes of the Brain Systems Responsible for Visual Identification and Categorization	
M. V. Kireev, R. S. Masharipov, A. D. Korotkov, S. V. Medvedev	5
Clinical-Neurobiological Correlations in Female Adolescents with Non-Suicidal Self-Injurious Behavior	
E. V. Iznak, A. F. Iznak, I. V. Oleichik, S. A. Zozulya	18
Microgravity Neuroocular Syndrome. Variety Clinic and Classification	
I. A. Makarov, Yu. I. Voronkov, V. V. Bogomolov, I. V. Alferova	25
Multiparameter Approach to Assess the Cutaneous Microcirculation of Dermatological Patients (The Example of Psoriasis)	
E. V. Potapova, M. A. Mikhailova, A. K. Koroleva, D. D. Stavtsev, V. V. Dremin, A. V. Dunaev, N. Yu. Yakushkina, A. I. Krupatkin, N. B. Margaryants	33
Effects of Screen Time and Seasons on the Cardiovascular System Indicators in Primary Schoolchildren	
N. B. Pankova, I. B. Alchinova, O. I. Kovaleva, M. A. Lebedeva, N. N. Khlebnikova, A. B. Cherepov, L. A. Noskin, M. Yu. Karganov	43
Metabolic Changes in the Organism of Students under the Impact of the Study Load, Prevention of Disturbances	
S. E. Fomenko, N. F. Kushnerova, V. G. Sprygin	56
Effect of Endomorphins-1, 2 on Functional Activity of Neutrophils and Peripheral Blood Monocytes In Vitro	
S. V. Gein, Ya. A. Kadochnikova	65
Associations between 25-Hydroxyvitamin D Levels and Body Composition in Young Adults	
G. N. Kostrova, S. I. Malyavskaya, A. V. Lebedev	72
Specificity of Functions of Attention Systems and Self-Assessment of Health State Associated with Age and Coronary Heart Disease	
O. M. Razumnikova, I. V. Tarasova, O. A. Trubnikova	79
Relationship between the Expression Level of Calcium Handling Proteins of the Sarcoplasmic Reticulum of Cardiomyocytes and the Structural and Functional State of the Patient Hearts with Persistent Atrial Fibrillation	
D. S. Kondratieva, E. A. Archakov, E. F. Muslimova, S. A. Afanasiev, S. V. Popov	88
Dynamics of Lipid Metabolism in Volunteers During 120-day Isolation in a Hermetic Chamber	
E. A. Markina, O. A. Zhuravleva, D. S. Kuzichkin, A. V. Polyakov, A. A. Markin, L. V. Vostrikova, I. V. Zabolotskaya, V. I. Loginov	95
REVIEWS	
Seasonal Body Weight Dynamics in Healthy People: a Meta-Analysis	
N. V. Kuzmenko, V. A. Tsyrlin, M. G. Pliss, M. M. Galagudza	100
Molecular and Cellular Changes in the Pathogenesis of Endometriosis	
K. A. Toniyan, O. I. Orlov, V. V. Boyarintsev, I. V. Ogneva	115

Searching for the Structural-Functional Trace of Cross-Adaptation Effects: Proble of Translational Physiology	ms
O. S. Glazachev, S. Yu. Kryzhanovskaya	125
CHRONICLE	
In Memorian V.M. Vladimirskaya	134
In Memorian A.N. Shepoval'nikov	135

УЛК 612.821

## РОЛЬ СКРЫТЫХ ЗВЕНЬЕВ В РАБОТЕ МОЗГОВЫХ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КАТЕГОРИЗАЦИИ ЗРИТЕЛЬНЫХ СТИМУЛОВ

© 2021 г. М. В. Киреев<sup>1, 2, \*</sup>, Р. С. Машарипов<sup>1</sup>, А. Д. Коротков<sup>1</sup>, С. В. Медведев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБГУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: kireev@ihb.spb.ru
Поступила в редакцию 10.12.2020 г.
После доработки 07.04.2021 г.
Принята к публикации 26.05.2021 г.

Одним из пока неразрешенных вопросов в области изучения системной активности мозга человека является противоречивость данных о локальной активности отдельных звеньев мозговых систем и их дистантных взаимодействий. В рамках развития этого направления исследований недавно был обнаружен феномен скрытых звеньев — целый ряд структур мозга мог вовлекаться в их работу без выявляемого изменения энергопотребления, только за счет изменения характера дистантных функциональных связей. В данной работе продолжили изучение феномена скрытых звеньев на материале фМРТ-данных, полученных в условиях идентификации и категоризации изображений. В статье был предложен способ определения местонахождения скрытых звеньев, а также с привлечением методов теории графов получено подтверждение о ключевом характере участия "скрытых звеньев" в системной активности мозга. Помимо этого, показана возможность существования разных типов скрытых звеньев, выполняющих разные функции в конфигурации системной активности мозга.

Ключевые слова: скрытые звенья, мозговые системы, функциональные взаимодействия, функциональная МРТ, категоризация.

**DOI:** 10.31857/S0131164621050064

Изучение системной организации мозга человека издавна является одним из актуальнейших направлений психофизиологии. Сейчас уже мало кто сомневается в том, что поведение человека, его психические функции обеспечиваются распределенными корково-подкорковыми мозговыми системами. В современных исследованиях наряду с традиционными активационными исследованиями таких систем лидирующие позиции занимают исследования функциональных взаимодействий. При этом представления о закономерностях реорганизации межзвеньевых взаимодействий в процессе обеспечения высших видов нервной деятельности человека находятся в стадии формирования [1–4]. Одним из пока неразрешенных вопросов этого направления исследований функциональной организации мозга человека является противоречивость данных о локальной активности отдельных звеньев мозговых систем и их дистантных взаимодействиях [3, 5-7]. Зачастую в рамках обеспечения внешне однородной деятельности, например, речевой,

могут наблюдаться несоответствия между направлениями изменений локального энергопотребления и дистантных взаимодействий [7, 8]. Внимательное изучение данного эффекта позволило обнаружить новый феномен системной активности мозга — феномен скрытых звеньев [3, 8]. На основании наблюдаемого феномена была сформулирована гипотеза о новом свойстве работы мозговых систем, при котором целый ряд структур мозга мог вовлекаться в их работу без выявляемого изменения энергопотребления, только за счет изменения характера дистантных функциональных связей. Из этого следует, что звено может считаться "скрытым", только если продемонстрировано, во-первых, значимое практическое отсутствие (practical equivalence testing) изменений энергопотребления, а во-вторых, включение такого звена в функциональные взаимодействия. Таким образом, для выявления "скрытых звеньев" необходимо применение специализированных методов, учитывающих характер их вовлечения - отсутствие проявления их работы в

рамках активационных исследований. Поэтому до недавнего времени отсутствие статистических методов по анализу групповых данных фМРТ-исследований, позволяющих признать статистически значимой нулевую гипотезу о равенстве средних, являлось препятствием в изучении "скрытых звеньев". Так, при использовании классической частотной статистики (тестирование значимости нулевой гипотезы, null hypothesis significance testing — NHST) отсутствие статистически значимых различий не может быть содержательно интерпретировано, т.е. не свидетельствует об отсутствии различий между переменными. В последнее время стали появляться новые подходы, преодолевающие данное ограничение. В рамках апробации одного из таких подходов, основанного на Байесовской статистике и позволяющего принять нулевую гипотезу об отсутствии практических различий между сравниваемыми групповыми переменными при анализе фМРТ-данных, были получены предварительные данные, свидетельствующие в пользу принципиальной возможности в выборе областей мозга, которые являются кандидатами на роль скрытых звеньев [9]. Это открывает и новые экспериментальные возможности в изучении функциональной роли "скрытых звеньев".

В соответствии с выдвинутой ранее гипотезой [3] скрытыми звеньями могут являться такие структуры мозга, которые проявляют свое участие в обеспечении текущей деятельности, меняя характер своего участия в функциональных взаимодействиях с другими звеньями мозговых систем. При этом конкретная функциональная роль скрытых звеньев в работе мозговых систем является неисследованной. Исходя из этого, в рамках настоящей работы было предположено, что, по крайней мере, некоторые из скрытых звеньев могут иметь важное значение в организации нейросетевой активности, являясь так называемыми хабами. В данном случае под хабом понимается структура мозга, которая играет связующую роль между взаимодействующими звеньями на внутри- и межсистемном уровне взаимодействия [4, 6]. Если при обеспечении какой-либо деятельности скрытое звено выступает в роли хаба, то соответствующим образом должны меняться и конфигурационные свойства дистантных взаимодействий такого звена [10].

Для экспериментальной проверки гипотезы настоящего исследования использовали экспериментальный материал, полученный в условиях категоризации изображений, который подразумевал как определение одушевленности/неодушевленности объекта, так и идентификацию категории объекта (реально существующий или нет), предъявляемых на изображениях. Использование именно таких тестовых заданий было продиктовано тем, что распознавание, идентификация и категоризация объектов окружающего

мира являются одними из ключевых процессов высшей нервной деятельности, а мозговые системы их обеспечения относительно подробно исследованы. Считается, что ключевыми звеньями мозговых систем обеспечения идентификации и категоризации объектов разных сенсорных модальностей являются структуры вентрального пути, включая нижнюю височную кору и вентролатеральную префронтальную кору [11, 12]. Однако феноменология "скрытых звеньев" предполагает, что скрытым звеном может оказаться структура мозга, которая ранее не проявляла и не проявляет своего участия в обеспечении исследуемой деятельности изменением своей локальной активности. А с учетом того, что представления о многих мозговых системах основываются на данных активационных исследований, авторы настоящей статьи предполагали обнаружить новые звенья, о которых не сообщалось в предыдущих исследованиях.

#### **МЕТОДИКА**

В двух фМРТ-исследованиях анализировали результаты, полученные у двух независимых групп здоровых праворуких добровольцев. Первая группа состояла из 41 добровольца (17 мужчин, средний возраст  $\pm$  стандартное отклонение = 23.9  $\pm$  2.3 лет). Вторая группа состояла из 38 добровольцев (18 мужчин, 24.8  $\pm$  4.6 лет). Праворукость оценивали по вопроснику Олдфилда [13].

Тестовые задания. В первом исследовании (рис. 1, A) добровольцам предъявляли: 1) неискаженные изображения реальных объектов ("погmal", Norm); 2) частично искаженные изображения, на которых возможно идентифицировать реальные объекты ("scrambled", Scr); 3) полностью искаженные изображения, на которых невозможно идентифицировать реальные объекты ("totally scrambled", TotScr). Первые два типа стимулов могли включать как одушевленные, так и неодушевленные объекты. Согласно инструкции добровольцы старались как можно быстрее распознать реальный объект на изображении. Во втором исследовании (рис. 2, Б) добровольцам предъявлялись: 1) неискаженные изображения одушевленных объектов ("animate", Anim); 2) неискаженные изображения неодушевленных объектов ("inanimate", Inanim); 3) полностью искаженные изображения, на которых невозможно идентифицировать реальные объекты (TotScr). Согласно инструкции, добровольцы старались как можно быстрее определить, относятся ли объекты неискаженных изображений к одушевленной или неодушевленной категории. В случае искаженных изображений добровольцам необходимо было сделать предположение о том, какой объект (одушевленный или неодушевленный) присутствовал на изображении до его искажения. В обоих зада-

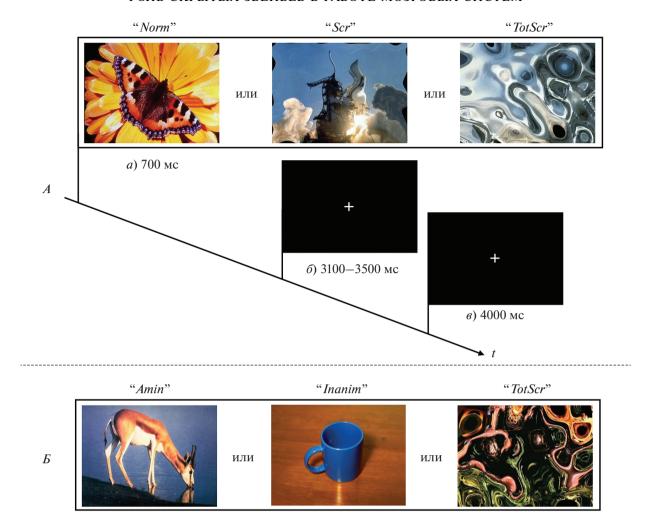


Рис. 1. Дизайн исследования.

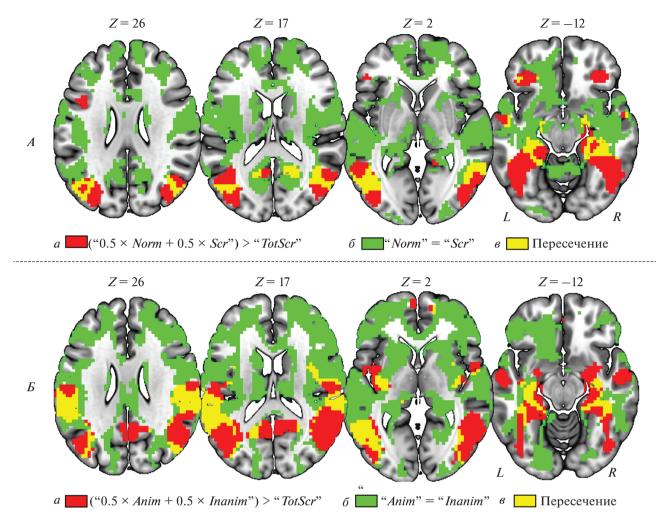
A — общая схема тестового задания. a) — варианты предъявляемых стимулов для исследования № 1,  $\delta$ ) — межстимульный интервал, a0 — пробы "пустышки", предъявляемые с частотой 1/3. "Norm" и "Scr" — неискаженные и частично искаженные изображения одушевленных или неодушевленных объектов. "TotScr" - полностью искаженные изображения. Б – варианты предъявляемых стимулов в исследовании № 2. "Anim" и "Inanim" – неискаженные одушевленные и неодушевленные изображения.

ниях отождествление объектов с той или иной категорией произволили нажатием кнопок лжойстика большим и указательным пальцем правой руки.

Каждое задание состояло из 102 зрительных стимулов (по 34 стимула каждого типа) длительностью 700 мс. Межстимульный интервал варьировался от 3100 до 3500 мс с шагом 100 мс. В отсутствии стимуляции в центре экрана появлялся крест для фиксации взгляда. Для увеличения статистической эффективности дизайна между экспериментальными пробами случайным образом предъявляли так называемые пробы "пустышки" [14] длительностью 4000 мс, неотличимые от межстимульного интервала (изображение креста для фиксации взгляда). Их количество составило 51 (1/3 от общего числа проб). Одно тестовое задание длилось 11 мин.

В качестве стимулов использовали эмоционально нейтральные изображения стандартизированной базы "International affective picture system, IAPS" [15]. Искажение (scrambling) изображений производили при помощи метода диффеоморфных трансформаций, сохраняющего базовые перцептивные свойства изображений (цвета, пространственная частота и т.д.) [16].

Регистрация и предварительная обработка фМРТ-изображений. Исследование проводили на томографе Philips Achieva 3.0 Тесла. Структурные Т1-изображения регистрировали с параметрами: поле обзора (field of view, FOV) — 240  $\times$  240 мм; repetition time (TR) - 25 MC; echo time (TE) - 2.2 MC; 130 аксиальных срезов толщиной 1 мм и размером пикселя 1 × 1 мм; угол отклонения намагниченности (flip angle)  $-30^{\circ}$ . Для регистрации функциональных Т2\*-изображений использовали



**Рис. 2.** Результаты анализа локальной активности. A — категоризация неискаженных и частично искаженных объектов. B — категоризация одушевленных и неодушевленных объектов. a — области мозга с увеличением BOLD-сигнала при распознавании объекта. b — области мозга, в которых принимается нулевая гипотеза о равенстве средних — сигнал значимо не отличается между категоризацией типов распознаваемых объектов. b — пересечение результатов. b — координата b — пространства по оси b — b — b0 — b

эхопланарную одноимпульсную последовательность. Время регистрации данных с 32 аксиальных срезов составляло  $2\bar{c}$  ( $TR = 2\bar{c}$ ,  $TE = 35 \,\mathrm{mc}$ ). FOV - $200 \times 186$  мм, flip angle  $-90^{\circ}$ . Размер воксела  $3 \times$ × 3 × 3 мм. Предварительная обработка изображений включала: пространственное выравнивание изображений, коррекцию на время регистрации срезов одного изображения, корегистрацию структурных и функциональных изображений, сегментацию структурных изображений на разные виды тканей, нормализацию к стандартному координатному пространству Монреальского Неврологического Института (MNI, Monreal Neurological Institute, Канада) и пространственное сглаживание (Гауссовский фильтр с шириной 8 мм). Обработку изображений и статистический анализ проводили в программном пакете SPM12 (Statistical parametric mapping) (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm).

Статистический анализ. Внутрисубъектный или первый уровень анализа локальной нейрональной активности по данным фМРТ проводили с помощью классической частотной статистики (метод максимального правдоподобия, maxi $mum\ likelihood\ estimation-MLE$ ). Межсубъектный или второй уровень анализа проводили с помощью Байесовской статистики (метод оценки апостериорного максимума, maximum a posteriori estimation - MAP) [17–19]. На первом этапе для каждого добровольца определялась и активность мозга, связанную с выполнением тестовых заданий. В общую линейную модель (ОЛМ) было включено три регрессора для интересующих экспериментальных условий. Ошибки при выполнении тестового задания указывали в отдельном регрессоре. Регрессоры свертывались с канонической гемодинамической функцией. Для учета

влияния артефактов движения использовали 24 регрессора согласно *K.J. Friston et al.* [20]. Параметры регрессоров ОЛМ были переведены в проценты изменения BOLD-сигнала (Blood-oxygenlevel-dependent signal) относительно средних значений сигнала во всем объеме мозга на базовом уровне [21]. На первом уровне анализа для первого варианта тестового задания рассчитывали следующие линейные контрасты для определения разницы *BOLD*-сигнала в интересующих экспериментальных условиях: 1) " $0.5 \times Norm + 0.5 \times$ × Scr" – "TotScr"; 2) "Scr" – "Norm". Для второго варианта тестового задания: 3) " $0.5 \times Anim + 0.5 \times$ × Inanim" - "TotScr"; 4) "Anim" - "Inanim". Данные контрасты использовали в качестве переменных на втором уровне анализа. Первый и третий контраст позволил определить области мозга, в которых наблюдается повышение сигнала при восприятии распознаваемых изображений по сравнению с нераспознаваемыми изображениями. Второй и четвертый контраст при помощи Байесовской статистики позволил определить области мозга, в которых наблюдается значимо не различающийся уровень локальной нейрональной активности при восприятии разных категорий распознаваемых изображений. Пересечение результатов (conjunction analysis) перечисленных контрастов позволило определить возможных кандидатов на роль "скрытых звеньев". То есть определить области, в которых, с одной стороны, наблюдается повышение локальной активности мозга при распознании объектов в целом, но, с другой стороны, не наблюдается значимых различий при распознании разных категорий объектов. При дальнейшем анализе, в случае, если для этих областей мозга будет обнаружено значимое изменение силы дистантных взаимодействий при распознавании разных категорий объектов, их можно будет отнести к "скрытым звеньям".

Для определения наличия значимых различий (активаций) в первом и третьем контрасте ("распознаваемые vs. нераспознаваемые изображения") использовали классический частотный вывод (NHST) с порогом статистической значимости p < < 0.05 с коррекцией на множественность сравнений по методу контроля групповой вероятности ошибки первого рода (Family-wise error correction, FWE-correction). Для определения наличия или отсутствия практически значимых различий во втором и четвертом контрасте ("распознаваемые изображения разных категорий") использовали Байесовский вывод, основанный на расчете апостериорной вероятности обнаружения эффекта определенной величины. Если апостериорная вероятность обнаружения практически значимого эффекта в определенном контрасте превышает порог вероятности 95%, то принимается гипотеза о наличии эффекта. Практически зна-

чимый эффект определяется с помощью порога для размера эффекта у. Если эффект попадает в интервал  $[-\gamma; \gamma]$  (область практической эквивалентности, region of practical equivalence, ROPE) с вероятностью более 95%, то принимается нулевая гипотеза об отсутствии эффекта [9, 22], что позволяет говорить о практической эквивалентности локальной нейрональной активности в сравниваемых пробах. Иными словами, это дает возможность считать нулевую гипотезу о равенстве средних значимой. В настоящей работе пороги для практически значимого размера эффекта составили: 1)  $\gamma = 0.043\%$  (контраст "Scr" – "Norm"), 2)  $\gamma = 0.058\%$  (контраст "Anim" – "Іпапіт"). При таком размере эффекта обеспечивалось максимальное соответствие Байесовского вывода и классического вывода с FWE-коррекцией для выявления значимых различий. Выявление аналогичного паттерна активаций помощью данных порогов у показывает адекватность контроля ложноположительных результатов и обосновывает их использование для определения областей практической эквивалентности (*ROPE*). Соответствие между паттернами активаций, выявляемых с помощью двух методов, определяли с помощью коэффициента Дайса [23]: 1)  $Dice_{\max} = 0.93$  (контраст "Scr" — "Norm"); 2)  $Dice_{\max} = 0.92$  (контраст "Anim" — "Inanim"). Для того, чтобы при групповом сравнении анализировались только те воксели, которые относились к серому веществу головного мозга, была создана маска на основе данных сегментации структурных Т1-изображений каждого испытуемого.

Для проверки гипотезы исследования анализ по выявлению "скрытых звеньев", являющихся ключевыми для организации нейросетевой активности мозга, проводили в два этапа. На первом этапе, для того, чтобы определить, являются ли области-кандидаты на роль "скрытых звеньев" важными хабами мозговых систем распознавания и категоризации изображений, проводили анализ функциональных связей разноудаленных структур мозга с использованием методов теории графов. Для построения симметричных матриц функциональных связей использовали метод корреляции серий β-коэффициентов (beta-series correlation, BSC) [24, 25]. Функциональные связи рассчитывали между функциональными областями интереса во всем объеме мозга [26] и областями-кандидатами на роль "скрытых звеньев". Набор 300 областей из [26] был сокращен до 218 областей, входящих в маску серого вещества, полученную в настоящей работе, и не пересекающихся с областями-кандидатами в "скрытые звенья". В результате, для двух контрастов типа "распознаваемые *vs.* нераспознаваемые изображения" (" $0.5 \times Norm + 0.5 \times Scr$ " – "TotScr" и  $"0.5 \times Anim + 0.5 \times Inanim" - "TotScr")$  были получены усредненные по группам матрицы функциональных связей. Положительные значения (взвешенные матрицы) были использованы для расчета графовых метрик с помощью программ **GRETNA** (http://www.nitrc.org/projects/gretna/) и Brain Connectivity Toolbox (https://sites.google.com/ site/bctnet/). Для определения конфигурационных характеристик связей использовали следующие метрики: 1) степень посредничества узла (Веtweenness Centrality); 2) степень узла (Nodal Degree); 3) коэффициент участия (Participation Coefficient); 4) локальную эффективность узла (Local Efficienсу). Степень посредничества узла (1) зависит от количества кратчайших путей, проходящих через данный узел/звено: чем выше их количество, тем выше степень посредничества. Узел с высоким значением посредничества может рассматриваться в качестве "бутылочного горлышка" при передаче информации в системе взаимодействующих между собой звеньев. Степень узла (2) зависит от количества связей данного узла с остальными узлами графа. Узлы графов с высокой степенью облегчают передачу информации в системе и увеличивают ее функциональную интеграцию – чем больше звеньев с высокими значениями степени узла, тем более интегрированной является такая система. Коэффициент участия (3) характеризует участие узла в передаче информации между функциональным модулем (обособленными группами связанных между собой звеньев), к которому он принадлежит, и другими модулями системы. Локальная эффективность узла (4) обратно пропорционально зависит от длины кратчайших путей от соседей данного узла. Узлы с высоким значением локальной эффективности обеспечивают надежность передачи информации при выключении других звеньев системы. В настоящей работе хабами считались узлы, в которых значения графовых метрик входили в 25% максимальных значений распределения для двух тестовых заданий (по аналогии с [6]).

На втором этапе для областей-кандидатов в "скрытые звенья", проявляющих также свойства хабов мозговых систем распознавания и категоризации изображений, проводили повоксельный анализ изменения дистантных функциональных взаимодействий. Наличие таких изменений является вторым критерием соответствия "скрытому звену". При этом использовали обобщенный метод психофизиологических взаимодействий (generalized form of psychophysiological interactions, gPPI) [27]. В данном виде анализа общая линейная модель, описанная ранее, дополнительно включает в себя также физиологический регрессор и регрессор психофизиологического взаимодействия. Физиологический регрессор,  $X_{\text{physio}}(t)$ , представляет собой BOLD-сигнал в области интереса. Расчет регрессора психофизиологического взаимодействия,  $X_{PPI}(t)$ , включает в себя три этапа [28]. Сначала производится обратная свертка (\( \infty -

оператор свертки) функции физиологического регрессора с гемодинамической функцией, HRF(t), для того, чтобы оценить лежащую в основе BOLD-сигнала нейрональную активность  $Z_{\text{physio}}(t)$ :  $X_{
m physio}(t) = Z_{
m physio}(t) igotimes HRF(t)$ . Далее производится перемножение физиологического и психологического регрессора,  $Z_{psy}(t)$ , принимающего значение 1 при наличии тестового условия и значение 0 при отсутствии тестового условия. Полученное произведение представляет собой психофизиологическое взаимодействие на нейрональном уровне. Для того чтобы смоделировать это взаимодействие на уровне *BOLD*-сигнала производится свертка этого произведения с функцией гемодинамического ответа:  $X_{PPI}(t) = (Z_{physio}(t) \times Z_{psy}(t)) \bigotimes HRF(t)$ . Регрессоры психологических взаимодействий создавали отдельно для каждого из интересующих авторов настоящей статьи тестовых условий. Данный метод позволяет отделить контекстнозависимые изменения силы функциональных связей от коактиваций и корреляций спонтанных флуктуаций сигнала, наблюдаемых в состоянии оперативного покоя. Рассматривали контрасты, сравнивающие пробы с разными типами распознаваемых изображений: 1) "Scr" - "Norm", 2) "Апіт" – "Іпапіт". Порог для определения статистически значимых различий функциональных взаимодействий составил p < 0.05 (с FWE-коррекцией на кластерном уровне).

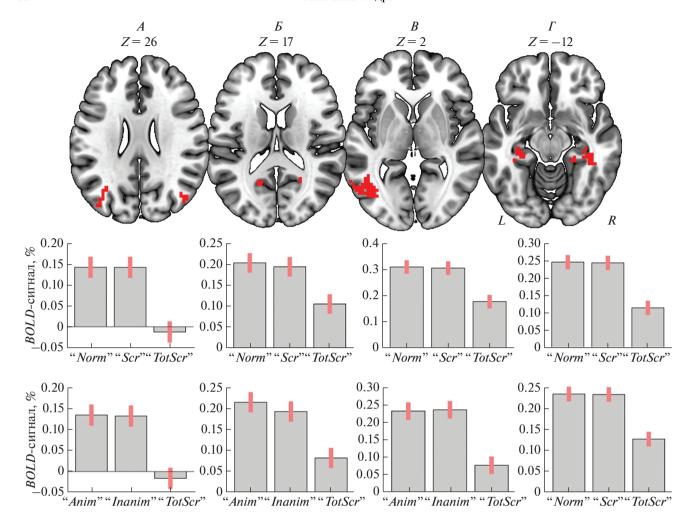
#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты классического частотного анализа и байесовского анализа локальной нейрональной активности. Установлены области, демонстрирующие больший уровень BOLD-сигнала в условиях с неискаженными и частично искаженными объектами, по сравнению с полностью искаженными изображениями, на которых невозможно идентифицировать реальный объект (рис. 2, A — для первого исследования, рис. 2, B — для второго исследования, а также табл. 1).

В первом исследовании (" $0.5 \times Norm + 0.5 \times$  $\times$  Scr"  $\stackrel{\cdot}{>}$  "TotScr") повышение локальной нейрональной активности обнаружено билатерально в веретенообразных и парагиппокампальных извилинах, гиппокампах, нижних затылочных извилинах, нижних и средних височных извилинах, угловых извилинах, предклинье и орбитофронтальной коре. Во втором исследовании ("0.5 ×  $\times$  Anim + 0.5  $\times$  Inanim" > "TotScr") повышение обнаружено билатерально в тех же областях, а также билатерально в амигдалах, задней и средней островковой коре, надкраевых извилинах, верхних теменных дольках и в медиальной префронтальной коре. Одинаковый уровень нейрональной активности в пробах с распознаваемыми изображениями разного типа наблюдается во множестве структур мозга, среди которых невозможно выде-

Таблица 1. Кластеры повышения локальной нейрональной активности при предъявлении распознаваемых изображений по сравнению с нераспознаваемыми

	T		Torrange driver	de la compression de
	Размер	ММ-координаты	<i>t</i> -значение	
Ž		локального	влокальном	Анатомическая локализация (Л/П — левое/правое полушарие; ПБ — поле Бродмана)
	кол-во вокселей	кол-во вокселей максимума $[x, y, z]$ , мм	максимуме	
			Иссле	Исследование № 1: " $0.5Norm+0.5Scr$ " $>$ " $TotScr$ "
•	i t	-30-46-10	14.73	Л: веретенообразная и парагиппокампальная извилина, гиппокамп (ПБ 20, 28, 34, 35, 36, 37)
<b>-</b>	0//I	-42 - /3 - / $-39 - 7620$	11.72	Л: нижняя затылочная и средняя височная извилина (ПБ 19, 37) Л: верхняя и средняя височная извилина, угловая извилина (ПБ 21, 22, 37, 39)
		54 –64 11	13.71	П. верхняя и спелняя височная извилина угловая извилина (ПБ 21-22-37-39)
(	000	42 -49 -19	13.24	П: веретенообразная и парагиппокампальная извилина,
7	168/			гиппокамп, амигдала (ПБ 20, 28, 34, 35, 36, 37)
		48 - 73 - 7	11.10	П: нижняя затылочная и средняя височная извилина (ПБ 19, 37)
3	26	$-33\ 32\ -16$	8.71	Л: орбитофронтальная кора (ПБ 11, 47)
-	701	18 – 55 14	7.78	П: предклинье, задняя поясная кора (ПБ 23, 29, 30)
4	180	-9 - 5511	7.47	Л: предклинье, задняя поясная кора (ПБ 23, 29, 30)
5	58	36 32 -13	99'.	П: орбитофронтальная кора (ПБ 11, 47)
9	59	-51-7-16	7.21	Л: средняя височная извилина (ПБ 21)
7	49	-39 8 29	5.68	П: средняя лобная извилина (ПБ 9)
∞	26	57 -1 -19	5.56	П: средняя височная извилина (ПБ 21)
6	18	-51 32 5	5.33	Л: нижняя лобная извилина, триангулярная часть (ПБ 47)
			Исслед	Исследование № 2: " $0.5$ Anim $+ 0.5$ Inanim" $> $ "TotScr"
		45 – 55 14	13.24	П: верхняя и средняя височная извилина, угловая извилина (ПБ 21, 22, 37, 39)
		48 - 76 - 1	10.48	П: нижняя затылочная и средняя височная извилина (ПБ 19, 37)
_	2658	60-2523	9.36	П: надкраевая извилина (ПБ 40)
(	)	5428	8.93	II: роландический оперкулум, средняя островковая кора (IIb 13, 43)
		27 - 25 - 16 42 - 10 - 1	6.38	<ol> <li>парагиппокампальная и веретенообразная извилина, гиппокамп, амигдала (11ь 55, 56, 5/)</li> <li>парагиппокампальная и веретенообразная кора (ПБ 13)</li> </ol>
		-48-588	12.15	Л: верхняя и средняя височная извилина, угловая извилина (ПБ 21, 22, 37, 39)
		-42 - 82 - 4	10.26	Л: нижняя затылочная и средняя височная извилина (ПБ 19, 37)
		-33 - 40 - 16	9.84	Л: парагиппокампальная и веретенообразная извилина, гиппокамп, амигдала (ПБ 35, 36, 37)
		-63 - 3426	8.94	Л: надкраевая извилина (ПБ 40)
7	3541	-36 - 13 - 1	8.81	Л: задняя островковая кора (ПБ 13)
		-39 2 8	7.98	Л: роландический оперкулум, средняя островковая кора (ПБ 13, 43)
		$-18 - 61 \ 17$	7.71	Л: клин, предклинье, задняя поясная кора (ПБ 23, 29, 30)
		21 - 55 20 $12 - 55 59$	7.31	и: клин, предклинье, задняя поясная кора (ив 25, 29, 50) П/Л: Верхняя теменная долька (ПБ 7)
3	111	51-7-16	8.78	Л: средняя височная извилина (ПБ 21)
4	92	-60-7-13	6.85	П: средняя височная извилина (ПБ 21)
5	108	-362-7	6.67	Л/П: медиальная префронтальная кора (ПБ 10, 11)
9	74	12 –25 38	6.67	П: средняя поясная кора (ПБ 24)
11,011	monding. PEN/E / 0	O C THE CASE THE CASE OF STATE		



**Рис. 3.** Области-кандидаты на роль "скрытых звеньев" и соответствующие им оценки изменения *BOLD*-сигнала в двух исследованиях (среднее значение *BOLD*-сигнала в кластере и 90% доверительный интервал). A — каудальная часть внутритеменной борозды билатерально, B — предклинье билатерально, B — средняя височная извилина (ПБ 37) слева,  $\Gamma$  — парагиппокампальные извилины билатерально. L/R — левое/правое полушарие.

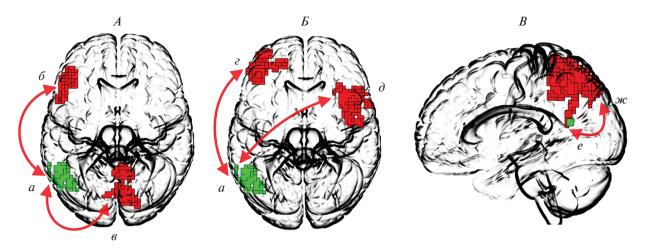
ление отдельных кластеров из-за природы "нулевых" эффектов. По сути это один большой кластер, располагающийся между кластерами активаций и деактиваций. Это согласуется с результатами предыдущих фМРТ-исследований, когда выделялись небольшие кластеры значимых изменений BOLD-сигнала, тогда как на большей части мозга таких изменений не наблюдалось. Кроме того, целью данной работы было выявление общих "нулевых звеньев" для двух типов процессов категоризации зрительных стимулов, что подразумевает поиск пересечений между "нулевыми эффектами" двух исследований, проводившийся на следующем этапе. Сопоставление пересечений (conjunction analysis) между результатами значимых изменений и отсутствиями изменений **BOLD**-сигнала в двух исследованиях позволило установить структуры мозга, которые являются кандидатами в "скрытые звенья" (рис. 3).

В результате применения анализа графов к показателям функциональной связности было выявлено два "скрытых звена", играющих ключевую роль в структуре дистантных взаимодействий при обеспечении процессов смысловой категоризации зрительных стимулов в обоих заданиях:

1) каудальная часть средней височной извилины левого полушария (ПБ 37), относящаяся к дорзальной системе внимания, характеризуется высокими показателями локальной эффективности (local efficiency);

2) кора предклинья левого полушария, относящаяся к дефолтной системе мозга, характеризуется высокими показателями степени посредничества (betweeness centrality).

Повоксельный анализ психофизиологических взаимодействий, проводившийся для того, чтобы определить, являются ли данные структуры "скрытыми звеньями", установил для области



**Рис. 4.** Статистически значимые изменения силы функциональных связей со "скрытыми звеньями" при категоризации объектов разных типов.

А— исследование № 1, сравнение "Norm > Scr": a — "скрытое звено" в левой средней височной извилине,  $\delta$  — левая средняя лобная извилина,  $\epsilon$  — червячок мозжечка.  $\epsilon$  — исследование № 2, сравнение "Inanim > Anim":  $\epsilon$  — "скрытое звено" в левой средней височной извилине,  $\epsilon$  — левая нижняя и средняя лобная извилина,  $\epsilon$  — правая средняя и нижняя извилина.  $\epsilon$  — исследование № 1, сравнение "Norm > Scr":  $\epsilon$  — "скрытое звено" в левом предклинье,  $\epsilon$  — билатерально предклинье, верхняя теменная долька, задняя поясная кора.

интереса в левой средней височной извилине увеличение силы функциональных связей при категоризации неискаженного изображения, по сравнению с частично искаженным с левой нижней лобной извилиной и червячком мозжечка. При этом то же самое звено при категоризации неодушевленного объекта, по сравнению с категоризацией одушевленного, демонстрировало увеличение силы функциональных связей со средними и нижними лобными извилинами обоих полушарий (рис. 4, *A*, *Б*, табл. 2).

Для второй области в левом предклинье удалось установить значимое изменение силы функциональных связей только при восприятии неискаженных изображений, по сравнению с восприятием частично искаженных изображений. Обнаруженные кластеры с повышенными параметрами функциональных связей локализовались билатерально в предклинье, верхней теменной дольке и левой задней поясной коре (рис. 4, *B*, табл. 2). В задаче по определению одушевленности или неодушевленности изображаемых объектов статистически значимых изменений функциональных связей для области интереса в левом предклинье установлено не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования были получены новые данные, расширяющие представления о звеньевом составе мозговых систем обеспечения процессов идентификации и категоризации зрительных стимулов. Показано, что помимо структур вентрального пути и латеральной

префронтальной коры в процессы категоризации вовлекаются "скрытые звенья" локализующиеся в области средней височной коры и предклинья левого полушария. Так, процессы идентификации зрительных изображений в условиях категоризации на реальность и одушевленность характеризовались увеличением ВОLD-сигнала в областях мозга, относящихся к так называемому вентральному пути обработки [29], а также вентральной и дорзальной нейрональным системам внимания [30, 31]. Это воспроизводит результаты предыдущих исследований и соответствует известным литературным данным о мозговом обеспечении процессов категоризации. Однако целенаправленный поиск "скрытых" звеньев позволил не только выявить новые, ранее не обнаруживаемые структуры мозга, но и прояснить их функциональную роль в системной активности мозга. Так, в соответствии с представлениями о феномене "скрытых звеньев" структуры задней средней височной извилины и задней поясной извилины (предклинье) левого полушария не проявляли своего участия в обеспечении двух исследованных типов категоризации (идентификации объекта как реально существующего и определении одушевленности) путем изменения уровня энергопотребления, но значимо меняли характер дистантных взаимодействий. Подобное вовлечение наблюдалось для обоих изучавшихся типов процессов категоризации, что позволяет предполагать универсальный характер их вовлечения. Полученный результат показателен, так как демонстрирует тот факт, что помимо многократно обнаруживаемых в активационных исследованиях структур мозга, есть другие "скрытые"

**Таблица 2.** Кластеры статистически значимого изменения функциональных связей с двумя выбранными областями интереса (ОИ) при категоризации объектов разных типов

ا ر	UDDON	COPERIOD PASITIBLY LYTHOD			
l	Ž	Размер кластера, кол-во вокселей	MNI-координаты локального максимума $[x,y,z]$ , мм	<i>t</i> -значение в локальном максимуме	Анатомическая локализация (Л/П — левое/правое полушарие; ПБ — поле Бродмана)
I			ОИ: Левая средняя лоб	оедняя лобная извилина. Исследование № 1: " $Norm$ " $>$ " $Scr$ "	e Nº 1: " <i>Norm</i> " > " <i>Scr</i> "
ı		000	6 – 73 – 34	5.52	П/Л: мозжечок, пирамида и втулочка червя
	_	708	12 – 58 – 13	4.61	П/Л: мозжечок, верхушка червя
I	,	Ç	-51 17 38	5.41	Л: средняя лобная извилина (ПБ 8, 9)
	7	210	-51 32 26	5.39	Л: нижняя лобная извилина, триангулярная часть (ПБ 46)
I			ОИ: Левая средняя лобна	OИ: Левая средняя лобная извилина. Исследование № 2: <i>"Іпапіт" &gt; "Апіт"</i>	№ 2: "Inanim" > "Anim"
ФИ			39 14 29	5.88	П: нижняя лобная извилина, оперкулярная и триангулярная часть (ПБ 45, 46)
зиоло		376	33 26 44	3.86	П: средняя лобная извилина (ПБ 8, 9)
г вилс			39 –1 38	3.73	П: прецентральная и средняя лобная извилина (ПБ 6)
і ЧЕЛОВЕК	2	286	-45 35 14	4.25	Л: средняя лобная извилина, нижняя лобная извилина, триангулярная часть (ПБ 10, 45, 46)
А то			ОИ: Левое предв	ОИ: Левое предклинье Исследование № 1: " $Norm$ " $>$ " $Scr$ "	Norm">"Scr"
м 47			-6 -58 50	5.44	Л: предклинье (ПБ 7)
№ 6		712	3 –61 65	4.35	П/Л: верхняя теменная долька (ПБ 5, 7)
2021			6 – 79 44	4.33	П: предклинье, задняя поясная кора (ПБ 7, 31)
١ ٢	Transford	2000 2 EW/F / 0 05 112 12 12 12 12	OTTH CONT. SECTION		

области, которые не проявляют своего участия изменением локальной активности, а только изменяют характер своего включения в системную активность мозга.

Помимо этого, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что "скрытые звенья" могут различаться по своей функциональной роли в качестве звена мозговых систем обеспечения поведения. Так, скрытое звено в левой средней височной извилине в зависимости от типа процесса категоризации меняло набор структур мозга, с которыми устанавливались дистантные взаимодействия. Это позволяет говорить о том, что скрытые звенья могут выступать в роли хабов, которые при смене характера деятельности гибко переключают набор звеньев, с которыми устанавливаются дистантные взаимодействия [4, 6]. Конкретно скрытое звено в левой средней височной извилине может выступать в качестве коннектора, "переключая" связи между разными структурами префронтальной коры: при относительно более сложноорганизованном процессе определения категории по признаку одушевленности. А по сравнению с определением реальности изображенного объекта, функциональные связи устанавливаются с относительно большими территориями латеральной префронтальной коры билатерально. Кроме того, результат применения методов, основанных на теории графов, показал, что скрытое звено в средней лобной извилине левого полушария характеризуется высокими показателями "локальной эффективности" (local effiсіепсу) при обоих типах исследуемых процессов категоризации. Данный показатель отражает как степень функциональной специализации данного звена [32], так и устойчивость подсистемы к выпадению ее отдельных звеньев [33] за счет относительно большего количества межзвеньевых связей внутри специализированной системы. Отчасти полученные в настоящем исследовании данные дополняют результаты, полученные в исследовании M. Corbetta [30]. Известно, что повреждение вентролатеральной префронтальной коры и височной коры правого полушария может приводить к агнозии, которая впоследствии может быть компенсирована за счет сохранных структур вентральной и дорсальной системы внимания левого полушария. Тот факт, что обнаруженное нами скрытое звено локализуется в одной из структур дорсальной системы внимания левого полушария и характеризуется высокими показателями локальной эффективности функциональных связей, подтверждает данное предположение.

Второе скрытое звено локализуется в задней области поясной извилины (предклинье) левого полушария, уровень активности которой напрямую связан с уровнем бодрствования, играющей центральную роль в обеспечении произвольного

внимания, необходимого для эффективной реализации текущей деятельности [34]. Функциональная значимость вовлечения данного звена, по всей видимости, связана с обеспечением межсистемных взаимодействий, поскольку оно характеризуется высокими показателями "центральности по посредничеству" (betweenness centrality). Это находит подтверждение в литературных данных, демонстрирующих зависимость между повреждениями этой области и нарушением процессов восприятия и нарушениями сознания [34].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие изучения феномена скрытых звеньев на материале фМРТ-данных, полученных в условиях идентификации и категоризации изображений, позволило: 1) разработать способ объективного определения местонахождения скрытых звеньев, 2) подтвердить ключевое предположение о характере участия "скрытых звеньев" в системной активности мозга и расширить сложившиеся представления о звеньевом составе мозговых систем, вовлекаемых в обеспечение смысловой обработки изображений, 3) продемонстрировать принципиальную возможность разных типов скрытых звеньев, отражающих их роль в конфигурации системной активности мозга.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комитетом по этике Института мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

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

**Финансирование работы.** Данное исследование выполнено в рамках РНФ (грант № 19-18-00454).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Di X.*, *Biswal B.B.* Toward Task Connectomics: Examining Whole-Brain Task Modulated Connectivity in Different Task Domains // Cerebral Cortex. 2018. V. 29. № 4. P. 1572.
- 2. *Медведев С.В., Киреев М.В., Коротков А.Д.* Организация нейрональных систем обеспечения целенаправленной деятельности человека: новые данные // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 4. С. 131. *Medvedev S.V., Kireev M.V., Korotkov A.D.* Organization

- of the brain systems of aim-directed behavior: new data // Human Physiology. 2018. V. 44. № 4. P. 488.
- 3. *Медведев С.В., Коротков А.Д., Киреев М.В.* Скрытые звенья мозговых систем // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 5. С. 110. *Medvedev S.V., Korotkov A.D., Kireev M.V.* Hidden nodes of the brain systems // Human Physiology. 2019. V. 45. № 5. P. 552.
- 4. *Ito T., Hearne L.J., Cole M.W.* A cortical hierarchy of localized and distributed processes revealed via dissociation of task activations, connectivity changes, and intrinsic timescales // Neuroimage. 2020. V. 221. № 1. P. 117141.
- 5. Cole M.W., Reynolds J.R., Power J.D. et al. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control // Nat. Neurosci. 2013. V. 16. № 9. P. 1348.
- 6. Gratton C., Laumann T.O., Gordon E.M. et al. Evidence for Two Independent Factors that Modify Brain Networks to Meet Task Goals // Cell Reports. 2016. V. 17. № 5. P. 1276.
- 7. *Kireev M., Slioussar N., Korotkov A.D. et al.* Changes in functional connectivity within the fronto-temporal brain network induced by regular and irregular Russian verb production // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. № 36. P. 10.
- 8. *Medvedev S*. The hidden systems in the human brain // Int. J.Psychophysiol. 2018. V. 131. № 1. P. S7.
- 9. *Masharipov R.S., Kireev M.V., Korotkov A.D., Medve-dev S.V.* P.212 Providing support for the null hypothesis in functional magnetic resonance imaging: testing group-level Bayesian inference // Eur. Neuropsychopharm. 2020. V. 40. Suppl. 1. P. S121.
- 10. *Fornito A., Zalesky A., Bullmore E.* Fundamentals of brain network analysis. Academic Press, Cambridge, 2016. 476 p.
- 11. *Pan X.*, *Sakagami M*. Category representation and generalization in the prefrontal cortex // Eur. J. Neurosci. 2012. V. 35. № 7. P. 1083.
- 12. Seger C.A., Miller E.K. Category learning in the brain // Annu. Rev. Neurosci. 2010. V. 33. № 1. P. 203.
- 13. *Oldfield R.C.* The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory // Neuropsychologia. 1971. V. 9. № 1. P. 97.
- Friston K.J., Zarahn E., Josephs O. et al. Stochastic designs in event-related fMRI // Neuroimage. 1999.
   V. 10. № 5. P. 607.
- 15. Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N. International affective picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL, 2008. P. 5.
- 16. *Stojanoski B., Cusack R.* Time to wave good-bye to phase scrambling: Creating controlled scrambled images using diffeomorphic transformations // J. Vis. 2014. V. 14. № 12. P. 6.
- 17. *Neumann J.*, *Lohmann G*. Bayesian second-level analysis of functional magnetic resonance images // Neuro-Image. 2003. V. 20. № 2. P. 1346.

- 18. Friston K.J., Glaser D.E., Henson R.N.A. et al. Classical and Bayesian Inference in Neuroimaging: Applications // NeuroImage. 2002. V. 16. № 2. P. 484.
- 19. *Friston K.J.*, *Penny W.* Posterior probability maps and SPMs // NeuroImage. 2003. V. 19. № 3. P. 1240.
- 20. Friston K.J., Williams S., Howard R. et al. Movement-Related effects in fMRI time-series // Magn. Reson. Med. 1996. V. 35. № 3. P. 346.
- 21. *Poldrack R.A., Mumford J.A., Nichols T.E.* Handbook of Functional MRI Data Analysis. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2011. 239 p.
- 22. *Kruschke J.K.* Rejecting or Accepting Parameter Values in Bayesian Estimation // Adv. Methods Pract. Psychol. Sci. 2018. V. 1. № 2. P. 270.
- 23. *Bennett C.M., Miller M.B.* How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. V. 1191. № 1. P. 133.
- 24. *Rissman J., Gazzaley A., D'Esposito M.* Measuring functional connectivity during distinct stages of a cognitive task // NeuroImage. 2004. V. 23. № 2. P. 752.
- 25. Mumford J.A., Turner B.O., Ashby F.G., Poldrack R.A. Deconvolving BOLD activation in event-related designs for multivoxel pattern classification analyses // NeuroImage. 2012. V. 59. № 3. P. 2636.
- 26. Seitzman B.A., Gratton C., Marek S. et al. A set of functionally-defined brain regions with improved representation of the subcortex and cerebellum // NeuroImage. 2020. V. 206. № 1. P. 116290.
- 27. *McLaren D.G.*, *Ries M.L.*, *Xu G.*, *Johnson S.C.* A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches // NeuroImage. 2012. V. 61. № 4. P. 1277.
- 28. Gitelman D.R., Penny W.D., Ashburner J., Friston K.J. Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution // NeuroImage. 2003. V. 19. № 1. P. 200.
- 29. *Ungerleider L., Haxby J.* "What" and "where" in the human brain // Curr. Opin. Neurobiol. 1994. V. 4. № 2. P. 157.
- 30. *Corbetta M., Kincade M.J., Lewis C. et al.* Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect // Nat. Neurosci. 2005. V. 8. № 11. P. 1603.
- 31. *Yeo B.T., Krienen F.M., Sepulcre J. et al.* The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity // J. Neurophysiol. 2011. V. 106. № 3. P. 1125.
- 32. Stanley M.L., Moussa M.N., Paolini B.M. et al. Defining nodes in complex brain networks // Front. Comput. Neurosci. 2013. V. 7. № 169. P. 14.
- 33. *Achard S., Bullmore E.* Efficiency and cost of economical brain functional networks // PLoS Comput. Biol. 2007. V. 3. № 2. P. e17.
- 34. *Leech R.*, *Sharp D.J.* The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease // Brain. 2014. V. 137. № 1. P. 12.

### Functional Role of the Hidden Nodes of the Brain Systems Responsible for Visual Identification and Categorization

M. V. Kireev<sup>a, b, \*</sup>, R. S. Masharipov<sup>a</sup>, A. D. Korotkov<sup>a</sup>, S. V. Medvedev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Bechtereva Institute of the Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia <sup>b</sup>Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia \*E-mail: kireev@ihb.spb.ru

One of the controversial questions in studying the human brain's systemic activity is the inconsistency of data on the local activity of individual links of the brain systems and their distant interactions. As part of this research line's development, the phenomenon of hidden links was recently discovered — several brain structures could be involved without a detectable change in energy consumption, only by changing the nature of distant functional connections. In the present research, we continued to study hidden links using fMRI data obtained under conditions of image identification and categorization. The article proposes a method for determining the location of hidden links, and using the methods of graph theory, confirmation of the critical nature of the participation of "hidden nodes" in the systemic activity of the brain is obtained. Besides, the existence of different types of hidden nodes has been shown to perform different functions in the configuration of the brain's systemic activity.

Keywords: hidden nodes, brain systems, functional interactions, functional MRI, categorization.

УЛК 612.822.3+616.895.4+571.27

# КЛИНИКО-НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С НЕСУИЦИДАЛЬНЫМ САМОПОВРЕЖДАЮЩИМ ПОВЕДЕНИЕМ

© 2021 г. Е. В. Изнак<sup>1, \*</sup>, А. Ф. Изнак<sup>1</sup>, И. В. Олейчик<sup>1</sup>, С. А. Зозуля<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия
\*E-mail: ek\_iznak@mail.ru
Поступила в редакцию 04.04.2021 г.
После доработки 23.04.2021 г.
Принята к публикации 26.05.2021 г.

С целью уточнения роли нейроиммунного взаимодействия в патогенезе несуицидального самоповреждающего поведения (НССП) у 40 пациенток юношеского возраста с депрессивными состояниями и НССП проанализировали взаимосвязи количественных клинических, ЭЭГ и нейроиммунологических показателей до начала курса терапии. Полученные данные подтверждают участие процессов нейровоспаления в патогенезе депрессии и НССП, а также их влияние на параметры ЭЭГ. Выявленная в исследовании структура клинико-нейробиологических корреляций свидетельствует о том, что в отличие от макровоспаления при энцефалитах и менингитах, которое ассоциируется с усилением медленноволновой ЭЭГ-активности, процессы нейровоспаления у больных депрессией с НССП выражены относительно слабо и/или компенсированы противовоспалительными механизмами и сопровождаются более тонкими перестройками частотной структуры и топографии ЭЭГ. Результаты позволяют уточнить нейробиологические факторы патогенеза несуицидального аутоагрессивного поведения у больных депрессией юношеского возраста.

Ключевые слова: депрессия, юношеский возраст, несуицидальное самоповреждающее поведение, количественная ЭЭГ, нейроиммунология.

**DOI:** 10.31857/S0131164621050052

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП) в юношеском возрасте имеет широкое распространение, особенно, среди лиц женского пола, и является существенным фактором риска суицида [1—3]. В связи с этим уточнение нейробиологических механизмов патогенеза и поиск маркеров НССП представляет собой актуальную медико-социальную задачу. В частности, такими маркерами могут служить количественные параметры ЭЭГ и нейроиммунологические показатели нейровоспаления.

Процессы нейровоспаления играют важную роль в патогенезе эндогенных психических расстройств [4–9], в том числе, у больных с аутоагрессивным поведением. Так, у пациентов, имевших в анамнезе суицидальные попытки, обнаружены повышенные уровни маркеров нейровоспаления: интерлейкина-6 в цереброспинальной жидкости [10], а также кинуренина [11], С-реактивного белка и интерлейкина-6 [12] в плазме крови. У подростков, больных депрессией, показана связь интенсивности суицидальных мыслей с более высокими уровнями белка \$100В и С-реактивного белка в сыворотке крови [13]. У боль-

ных депрессией с НССП выявлен повышенный уровень  $\alpha$ -фактора некроза опухоли (*TNF*- $\alpha$ ) в плазме крови [14].

Структурные повреждения нервных клеток и проводящих путей, вызванные нейровоспалением, нарушают функционирование нервных сетей головного мозга и отражаются в параметрах его электрической активности. Однако в литературе имеются лишь немногие исследования связи показателей иммунитета и ЭЭГ при нервно-психических расстройствах, причем их результаты нередко противоречивы. Так, макровоспаление головного мозга при энцефалитах и менингитах ассоциируется с усилением медленноволновой ЭЭГ-активности [15]. У больных с депрессивнобредовыми состояниями, напротив, отмечены отрицательные корреляции между значениями маркеров нейровоспаления: лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и ее антагониста —  $\alpha$ -1 протеиназного ингибитора (антитрипсина, α-1-ПИ) и спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ в  $\Delta$ ,  $\theta_2$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta_1$  частотных поддиапазонах, но положительные корреляции между значениями маркера деструктивных нейропластических процессов - уровня аутоантител к основному белку миелина (ААТ-ОБМ) и значениями СпМ  $\Delta$ ,  $\theta_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\alpha_3$  компонентов ЭЭГ [16]. Иммунологические показатели нейровоспаления и нейропластичности, наряду со спектральными параметрами ЭЭГ, входят в состав регрессионных уравнений, прогнозирующих количественные значения клинических оценок после курса терапии у больных с маниакально-бредовыми [17] и галлюцинаторно-бредовыми [18] расстройствами. У больных депрессией с НССП выявлена положительная корреляция одного из маркеров нейровоспаления — уровня  $\alpha$ -фактора некроза опухоли (*TNF*- $\alpha$ ) в плазме крови со значениями СпМ  $\theta$ -ритма ЭЭГ в лобных отведениях [14].

Ранее мы показали особенности амплитудночастотных характеристик ЭЭГ больных депрессией с НССП по сравнению с ЭЭГ возрастной нормы и ЭЭГ больных депрессией без НССП [19], а также межгрупповые различия частотной структуры и топографии ЭЭГ при суицидальной и несуицидальной формах аутоагрессивного поведения [20, 21]. По локализации фокуса СпМ затылочного α-ритма и показателям когерентности, ЭЭГ группы с НССП оказались ближе к ЭЭГ больных депрессией, а ЭЭГ группы с суицидальными попытками в анамнезе — ближе к нормальной ЭЭГ [20, 21].

Цель данной работы — выявление взаимосвязей количественных клинических, ЭЭГ и нейроиммунологических показателей у пациенток юношеского возраста с депрессивными состояниями и НССП для уточнения роли нейроиммунного взаимодействия в патогенезе несуицидального самоповреждающего поведения.

#### **МЕТОДИКА**

Клинико-нейробиологическое исследование имело открытый дизайн и проводилось на базе лабораторий нейрофизиологии и нейроиммунологии и клинического отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ "Научный центр психического здоровья" (ФГБНУ НЦПЗ, г. Москва).

Больные, включенные в исследование, находились на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ. Основной причиной их обращения за психиатрической помощью являлось депрессивное состояние с эпизодами НССП преимущественно в виде неоднократных множественных самопорезов внутренних поверхностей предплечий и/или передних поверхностей бедер, а также (реже) самоожогов и ударов по лицу. Больные объясняли самоповреждения желанием "заглушить" невыносимую душевную боль болью физической или обратить внимание окружающих, прежде всего взрослых, на свои психологические проблемы.

Критериями включения в исследование служили: женский пол; возраст от 16-ти до 25-ти лет, включительно; наличие при госпитализации депрессивного расстройства без психотических симптомов в рамках состояний, отвечающих критериям рубрик F31.3-4, F21.3-4 + F34.0, F60.1-7 + F34.0 или F60.1-7+F31.3, по Международной Классификации Болезней МКБ-10 [22]; наличие в структуре депрессии эпизодов НССП; подписание пациентками информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были: возраст моложе 16 и старше 25 лет; наличие в анамнезе суицидальных попыток, наличие в текущем состоянии признаков органического заболевания ЦНС или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

На основании перечисленных критериев в исследование было включено 40 больных женского пола, все праворукие, в возрасте 16-25 лет (средний возраст  $17.6 \pm 2.2$  лет).

Клиническая оценка состояния пациентов. Тяжесть депрессивного состояния больных при госпитализации до начала курса терапии количественно определяли по шкале Гамильтона для депрессии (*HDRS-17*) [23]. Исходные (до начала курса терапии) значения общей суммы баллов шкалы *HDRS-17* варьировали от 14 до 38 баллов и в среднем составили  $26.0 \pm 6.9$  баллов. Кроме того, при анализе взаимосвязей клинических и нейробиологических параметров учитывали интегральные показатели выраженности отдельных синдромов депрессивного состояния: кластера депрессии (сумма баллов по пунктам 1, 2, 3, 7 и 8 шкалы HDRS-17), кластера тревоги (сумма баллов по пунктам 9, 10 и 11 шкалы HDRS-17), кластера нарушений сна (сумма баллов по пунктам 4, 5 и 6 шкалы *HDRS-17*) и кластера соматических расстройств (сумма баллов по пунктам 12, 13 и 14 шкалы *HDRS-17*).

Регистрация и анализ ЭЭГ. Всем больным до начала курса терапии проводили многоканальную регистрацию фоновой ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в 16-ти отведениях:  $F_7$ ,  $F_3$ ,  $F_4$ ,  $F_8$ ,  $T_3$ ,  $C_3$ ,  $C_z$ ,  $C_4$ ,  $T_4$ ,  $T_5$ ,  $P_3, P_7, P_4, T_6, O_1$  и  $O_2$ , по Международной системе 10-20. Референтами служили ипсилатеральные ушные электроды  $A_1$  и  $A_2$ . Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. ЭЭГ записывалась с помощью цифрового электроэнцефалографа "Нейро-КМ" ("Статокин", Россия) с программным обеспечением "BrainSys" ("Нейрометрикс", Россия) [24]. Полоса пропускания усилителя составляла 35 Гц, постоянная времени 0.1 с, частота оцифровки 200 Гц. Для анализа СпМ ЭЭГ методом Быстрого Фурье-Преобразования в 8-ми узких частотных поддиапазонах:  $\Delta - 2$ —4 Гц,  $\theta_1 - 4$ —6 Гц,  $θ_2 - 6 - 8$  Γιι,  $α_1 - 8 - 9$  Γιι,  $α_2 - 9 - 11$  Γιι,  $α_3 - 11 - 13$  Γιι,

 $\beta_1 - 13-20$  Гц и  $\beta_2 - 20-30$  Гц, отбиралось не менее 30-ти безартефактных 4-секундных эпох.

Иммунологическое исследование. До начала курса терапии в день клинической оценки состояния и регистрации ЭЭГ у каждой больной проводили забор проб крови с последующим измерением в плазме ряда иммунологических показателей с использованием лабораторной технологии "Нейроиммуно-тест" [25]. Ферментативную активность ЛЭ (в нмоль/мин мл) определяли ферментативным методом, функциональную активность α1-ПИ (в ИЕ/мл) — спектрофотометрическим методом. Для определения уровня AAT-S100B и AAT-OБМ (в единицах оптической плотности – ед. опт. пл.) использовали иммуноферментный анализ. Методы измерения этих иммунологических параметров относительно просты и недороги по сравнению с определением некоторых других маркеров нейровоспаления и нейропластичности (например, интерлейкинов). Технология "Нейро-иммуно-тест" продемонстрировала высокую информативность при мониторинге и прогнозе эффективности терапии ряда психических расстройств, включая шизофрению, детский аутизм, болезнь Альцгеймера аффективно-бредовые состояния [4-6, 16-18].

Статистический анализ полученных клинических и нейробиологических данных осуществляли методами описательной статистики и ранговой корреляции (по Спирмену) с использованием пакета программ STATISTICA для Windows v.6.0, а также статистических программ, встроенных в программное обеспечение для анализа ЭЭГ "BrainSys". При описании результатов учитывали только корреляции, достоверно отличные от нуля (p < 0.05).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистически достоверно отличные от нуля (p < 0.05) коэффициенты корреляции между клиническими и нейроиммунологическими показателями и значениями СпМ ЭЭГ в конкретных ЭЭГ-отведениях у больных депрессией пациенток юношеского возраста с НССП приведены в табл. 1.

Из нейроиммунологических показателей корреляции со спектральными параметрами ЭЭГ обнаружили только маркеры процессов нейропластичности — уровни аутоантител к белку S100B (ААТ-S100B) и к основному белку миелина (ААТ-ОБМ). Значения маркера демиелинизации ААТ-ОБМ положительно коррелировали со значениями СпМ  $\beta_2$  ЭЭГ-активности (20—30 Гц) в левом передневисочном отведении ( $F_7$ ). Значения уровня ААТ-S100B коррелировали положительно со значениями СпМ  $\alpha_2$ -активности (9—11 Гц) в височно-теменно-затылочных отведениях ( $T_3$ ,

 $P_3$ ,  $O_1$  и  $O_2$ ), и со значениями СпМ  $\alpha_3$ -активности (11—13  $\Gamma$ ц) в центрально-височно-затылочных отведениях ( $C_4$ ,  $T_3$  и  $O_1$ ), а также отрицательно — со значениями СпМ  $\beta_2$ -активности (20—30  $\Gamma$ ц) в правом передневисочном ЭЭ $\Gamma$ -отведении ( $F_8$ ).

Среди корреляций между клиническими и нейроиммунологическими показателями у больных депрессией пациенток юношеского возраста с НССП статистически достоверно отличного от нуля уровня (p < 0.05) достигла только отрицательная корреляция между суммой баллов кластера депрессии и значением активности  $\alpha$ -1 протеиназного ингибитора (r = 0.35; p = 0.049). Таким образом, меньшей выраженности симптомов собственно депрессии соответствует более высокая активность  $\alpha$ -1 протеиназного ингибитора — антагониста лейкоцитарной эластазы, подавляющего ее провоспалительную протеолитическую активность.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Структура полученных корреляционных связей между клиническими и ЭЭГ-показателями, в целом, соответствует депрессивному состоянию исследованных больных с НССП.

Большая общая тяжесть депрессии у них ассоциируется с повышенной активацией передневисочных и средневисочных областей правого полушария, что отражается в положительных корреляциях интегрального показателя тяжести депрессии — общей суммы баллов шкалы HDRS-17, со значениями СпМ  $\beta_2$ -активности (20—30 Гц) в ЭЭГ-отведениях  $F_8$  и  $T_4$ . Это хорошо согласуется с классическими представлениями о роли повышенной активации передних отделов правого полушария в патогенезе депрессии [26].

Выраженность симптомов собственно депрессии связана со сниженным функциональным состоянием лобно-передневисочных областей коры, что отражается в виде замедления в этих зонах  $\alpha$ -ритма ЭЭГ. На это указывают положительные корреляции суммы баллов кластера депрессии шкалы HDRS-17 со значениями СпМ  $\alpha_1$ -активности (8—9 Гц) в ЭЭГ-отведениях  $F_7$ ,  $F_3$ ,  $F_4$  и  $F_8$ .

Значения суммы баллов кластера тревоги шкалы HDRS-17 положительно коррелируют со значениями CnM  $\alpha_2$ -активности (9—11  $\Gamma$ ц) в левом центральном ( $C_3$ ) и в передневисочных и средневисочных ЭЭ $\Gamma$ -отведениях обоих полушарий ( $F_7$ ,  $F_8$ ,  $T_3$  и  $T_4$ ). Это соответствует широкой генерализации сенсомоторного  $\mu$ -ритма, характерной для тревожно-депрессивных состояний.

Характерные для депрессии нарушения сна в виде трудностей засыпания, неоднократных пробуждений в течение ночи и раннего пробуждения по утрам ассоциируются с дефицитом процессов

**Таблица 1.** Коэффициенты корреляции Спирмена (p < 0.05) между клиническими и нейроиммунологическими показателями и значениями спектральной мощности ЭЭГ в указанных ЭЭГ-отведениях у больных депрессией пациенток юношеского возраста с несуицидальным самоповреждающим поведением

V		Спектральные параметры ЭЭГ							
Клинические показатели (подшкалы <i>HDRS-17</i> )	<u>А</u> 2—4 Гц	α <sub>1</sub> 8—9 Гц	α <sub>2</sub> 9—11 Гц	α <sub>3</sub> 11—13 Гц	β <sub>1</sub> 13—20 Гц	β <sub>2</sub> 20—30 Гц			
Сумма <i>HDRS-17</i>						$F_8 0.43$ $T_4 0.39$			
Кластер депрессии		F <sub>7</sub> 0.39 F <sub>3</sub> 0.41 F <sub>4</sub> 0.37 F <sub>8</sub> 0.42							
Кластер тревоги			$F_7 0.40$ $F_8 0.38$ $C_3 0.39$ $T_3 0.38$ $T_4 0.40$						
Кластер нарушений сна	$C_4 - 0.41$ $T_3 - 0.39$ $P_3 - 0.37$ $P_4 - 0.37$ $O_1 - 0.38$ $O_2 - 0.49$		$T_3 - 0.39$ $P_3 - 0.37$ $P_4 - 0.35$						
Кластер соматических расстройств						F <sub>3</sub> 0.35 F <sub>8</sub> 0.38 P <sub>3</sub> 0.35			
Иммунологические показатели	Спектральные параметры ЭЭГ								
AAT-S100B			$T_3 0.40$ $P_3 0.45$ $O_1 0.40$ $O_2 0.38$	$C_4  0.43$ $T_3  0.4$ $O_1  0.37$	F <sub>8</sub> -0.41	F <sub>8</sub> -0.35			
ААТ-ОБМ						$F_7  0.39$			

*Примечание*: при коэффициентах корреляции приведены стандартные обозначения ЭЭГ-отведений по Международной системе 10-20:  $F_3$ ,  $F_4$  — левое и правое лобные;  $F_7$ ,  $F_8$  — левое и правое передневисочные;  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое центральные;  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое средневисочные;  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое затылочные отведения, соответственно; уровень аутоантител к белку  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое затылочные отведения, соответственно; уровень аутоантител к белку  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое затылочные отведения, соответственно; уровень аутоантител к белку  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое затылочные отведения, соответственно; уровень аутоантител к белку  $C_3$ ,  $C_4$  — левое и правое затылочные отведения, соответственно; уровень аутоантител к основному белку миелина; знак (— минус) при коэффициенте корреляции означает отрицательную корреляцию.

торможения в центрально-височно-теменно-затылочных областях коры, что отражается в отрицательных корреляциях суммы баллов кластера нарушений сна шкалы HDRS-17 со значениями СпМ  $\Delta$ -активности (2–4 Гц) в отведениях  $C_4$ ,  $T_3$ ,  $P_3$ ,  $P_4$ ,  $O_1$  и  $O_2$ , а также  $\alpha_2$ -активности (9–11 Гц) в отведениях  $T_3$ ,  $P_3$  и  $P_4$ .

Наличие и выраженность соматических расстройств также связана с дефицитом коркового торможения и с повышенной активацией стволовых структур головного мозга, что отражается в виде положительных корреляций суммы баллов кластера соматических расстройств шкалы HDRS-17со значениями СпМ  $\beta_2$ -активности (20—30 Гц) как в передних ( $F_3$ ,  $F_8$ ), так и в заднем ( $P_3$ )  $ЭЭ\Gamma$ -отведениях.

Вместе с тем, в отличие от данных, ранее полученных нами у больных с депрессивно-бредовыми состояниями [16] и у больных депрессией без НССП [27], в настоящем исследовании не было отмечено достоверных корреляций  $\theta$ -активности  $\Theta$  (4–6 и 6–8 Гц) с количественными клиниче-

скими показателями шкалы *HDRS-17*. Возможно, такие соотношения спектральных параметров ЭЭГ и клинических оценок тяжести депрессии характерны для больных с НССП. Хотя в некоторых работах отмечены положительные корреляции СпМ θ-ритма ЭЭГ с рядом других клинических и психофизиологических характеристик больных с НССП: меньшей болевой чувствительностью [28], выраженностью суицидальных мыслей [29] и повышенной импульсивностью [14, 30].

Несмотря на небольшое число корреляций нейроиммунологических параметров с клиническими и ЭЭГ-показателями, полученные данные подтверждают участие процессов нейровоспаления в патогенезе депрессивных состояний с НССП. Известно, что экспрессия фактора роста нервов (белка S100B) увеличивается при различных повреждениях нервной ткани, причем он подавляет воспаление, способствует регенерации нейронов и прорастанию их аксонов к своим прежним мишеням [31]. Таким образом, повышенный уровень аутоантител к белку S100B (AAT-S100B) может служить маркером как деструктивных, так и репаративных процессов нейропластичности [32]. В настоящем исследовании положительные корреляции уровня AAT-S100B со значениями CпM  $\alpha_2$  (9–11 Гц) и  $\alpha_3$  (11–13 Гц) ЭЭГ-активности в центрально-височно-теменно-затылочных отведениях и его отрицательные корреляции со значениями СпМ β<sub>2</sub>-активности (20–30 Гц) в правом передневисочном ЭЭГ-отведении указывают на связь повышенных значений AAT-S100B с ЭЭГ-признаками менее выраженного тревожно-депрессивного состояния. Так что у исследованных больных AAT-S100B является маркером скорее репаративных, нежели деструктивных, процессов нейропластичности. Также меньшей выраженности симптомов собственно депрессии соответствует более высокая активность α-1 протеиназного ингибитора – антагониста лейкоцитарной эластазы, подавляющего ее провоспалительную протеолитическую активность. Учитывая, что корреляции активности ЛЭ, как маркера нейровоспаления, с клиническими оценками и спектральными параметрами ЭЭГ не достигли уровня статистической достоверности, можно предполагать, что у больных депрессией с НССП процессы нейровоспаления выражены относительно слабо и/или компенсированы противовоспалительными механизмами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают участие процессов нейровоспаления в патогенезе депрессии и несуицидального самоповреждающего поведения, а также их влияние на параметры ЭЭГ. Выявленная в исследовании структура клиниконейробиологических корреляций свидетельству-

ет о том, что в отличие от макровоспаления при энцефалитах и менингитах, которое ассоциируется с усилением медленноволновой ЭЭГ-активности, процессы нейровоспаления у больных депрессией с НССП выражены относительно слабо и/или компенсированы противовоспалительными механизмами и сопровождаются более тонкими перестройками частотной структуры и топографии ЭЭГ.

Ограничения данной работы определяются относительно небольшим объемом выборки пациентов, что требует, в перспективе, увеличения ее объема с целью уточнения взаимосвязей клинических, нейроиммунологических и ЭЭГ показателей у больных с НССП.

Этические нормы. Исследование проведено в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрено локальным биоэтическим комитетом Научного центра психического здоровья (Москва).

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

**Финансирование работы.** Исследование поддержано РФФИ (грант № 20-013-00129а).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: WHO Press, 2014. 89 p.
- 2. Hamza C.A., Stewart S.L., Willoughby T. Examining the link between non-suicidal self-injury and suicidal behavior: a review of the literature and an integrated model // Clin. Psychol. Rev. 2012. V. 32. № 6. P. 482.
- 3. *Victor S.E., Klonsky E.D.* Correlates of suicide attempts among self-injurers: A meta-analysis // Clin. Psychol. Rev. 2014. V. 34. № 4. P. 282.
- 4. *Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В. и др.* Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 2. С. 37. *Kliushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V. et al.* [Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2014. V. 114. № 2. P. 37.
- Симашкова Н.В., Клюшник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Якупова Л.П. Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении // Аутизм и нарушения развития. 2016. Т. 14. № 4. С. 51.
  - Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Koval-Zaytsev A.A., Yakupova L.P. [Multidisciplinary clinical and psychological aspects of diagnosis of infantile autism and ear-

- ly-onset schizophrenia] // Autizm i Narusheniya Razvitiya = Autism Dev. Disord. 2016. V. 14. № 4. P. 51.
- 6. *Клюшник Т.П.*, *Андросова Л.В.*, *Михайлова Н.М. и др.* Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 7. С. 74. *Klyushnik T.P.*, *Androsova L.V.*, *Mikhaylova N.M.* [Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2017. V. 117. № 7. P. 74.
- Muller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations // Schizophr. Bull. 2018. V. 44. № 5. P. 973.
- 8. Fond G., Lançon C., Korchia T. et al. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia // Front. Psychiatry. 2020. V. 11. P. 160.
- 9. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели) // Психиатрия (Москва). 2021. Т. 19. № 1. С. 6. Кlyushnik Т.Р., Smulevich А.В., Zozulya S.A., Voronova E.I. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model // Psychiatry (Moscow). 2021. V. 19. № 1. Р. 6.
- 10. Lindquist D., Janelidze S., Hagell P. et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity // Biol. Psychiatry. 2009. V. 66. № 3. P. 287.
- 11. Sublette M.E., Galfalvy H.C., Fuch S.D. et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depres-sive disorder // Brain Behav. Immun. 2011. V. 25. № 6. P. 1272.
- 12. O'Donovan A., Rush G., Hoatam G. et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with ma-jor depressive disorder // Depress. Anxiety. 2013. V. 30. № 4. P. 307.
- 13. Falcone T., Fazio V., Lee C. et al. Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? // PLoS One. 2010. V. 5. № 6. P. e11089.
- 14. *Kim J.S., Kang E.S., Bahk Y.C. et al.* Exploratory analysis of behavioral impulsivity, proinflammatory cytokins, and resting-state frontal EEG activity associated with non-suicidal self-injury in patients with mood disorder // Front. Psychiatry. 2020. V. 11. P. 124.
- 15. Westmoreland B. The EEG in Cerebral Inflammatory Processes / Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields // Eds. Niedermeyer E., Lopez da Silva F. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 323.
- 16. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Клюшник Т.П. и др. Нейрофизиологические и нейроиммунологические показатели прогноза эффективности терапии аффективно-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении // Психиатрия (Москва). 2014. № 2(62). С. 47. Iznak A.F., Iznak E.V., Klyushnik T.P. et al. Neurophysiological and neuroimmunological indicators for predicting the effectiveness of therapy for affective-delusional states within paroxysmal schizophrenia // Psychiatry (Moscow). 2014. № 2(62). P. 47.

- 17. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Клюшник Т.П. и др. Регрессионные модели взаимосвязей клинических и нейробиологических показателей при терапии маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 3. С. 24.
  - *Iznak A.F., Iznak E.V., Klyushnik T.P. et al.* [Regression models of the relationship of clinical and neurobiological indicators in the treatment of manic-delusional states in the framework of attack-like schizophrenia] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2016. V. 116. № 3. P. 24.
- 18. *Iznak A.F., Iznak E.V., Klyushnik T.P. et al.* Neurobiological parameters in quantitative prediction of treatment outcome in schizophrenic patients // J. Integr. Neurosci. 2018. V. 17. № 3. P. 221.
- 19. Дамянович Е.В., Изнак Е.В., Олейчик И.В., Изнак А.Ф. Особенности ЭЭГ у девушек с самоповреждающим поведением в структуре эндогенных депрессий // Психиатрия (Москва). 2020. Т. 18. № 2. С. 39. Damyanovich E.V., Iznak E.V., Oleichik I.V., Iznak A.F. EEG Features in Adolescent Females with Self-Injurious Behavior in Structure of Endogenous Depressions // Psychiatry (Moscow). 2020. V. 18. № 2. P. 39.
- 20. Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Левченко Н.С. и др. Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения // Психиатрия (Москва). 2020. Т. 18. № 3. С. 14. Iznak Е.V., Damyanovich E.V., Levchenko N.S. et al. EEG Asymmetries in Depressive Female Adolescents with Different Kinds of Auto-Aggressive Behavior // Psychiatry (Moscow). 2020. V. 18. № 3. Р. 14.
- Iznak A.F., Iznak E.V., Damyanovich E.V., Oleichik I.V.
  Differences of EEG Frequency and Spatial Parameters
  in Depressive Female Adolescents with Suicidal Attempts and Non-Suicidal Self-Injuries // Clinical EEG
  and Neuroscience. 2021.
  https://doi.org/10.1177/1550059421991685
- 22. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю. СПб.: Оверлайд, 1994. 303 с.
  - WHO. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidance. Geneva: WHO Press, 2019. 362 p.
- 23. *Hamilton M.Y.* Psychopathology of depressions: quantitative aspects / Psychopathology of depression. Helsinki: WHO Press, 1980. P. 201.
- 24. *Митрофанов А.А.* Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005. 63 с.
  - *Mitrofanov A.* [A Computer System for the Analysis and Topographical Mapping of Brain Electrical Activity Using the Neurometric EEG Data Bank: Description and Applications]. M., 2005. 63 p.

- 25. Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В. и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами ("Нейро-иммуно-тест"). Медицинская технология. М.: МИА, 2014. 48 с. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V. et al. Laboratory Diagnostics in Monitoring of Patients with Endogenous Psychoses ("Neuro-Immuno-Test"). Medical Technology. М.: MIA Publishers, 2014. 48 р.
- 26. Davidson R.J. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience // Cognition & Emotion. 1998, V. 12. № 3. P. 307.
- 27. *Iznak A.F., Iznak E.V., Sorokin S.A.* Changes in EEG and reaction time during the treatment of apathetic depression // Neurosci. Behav. Physiol. 2013. V. 43. № 1. P. 79.
- 28. Russ M.J., Campbell S.S., Kakuma T. EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients // Psychiat. Res. 1999. V. 89. № 3. P. 201.

- 29. Lee S.M., Jang K.I., Chae J.H. Electroencephalographic Correlates of Suicidal Ideation in the Theta Band // Clinical EEG and Neuroscience. 2017. V. 48. № 5. P. 316.
- 30. *Janis I.B., Nock M.K.* Are self-injurers impulsive? Results from two behavioral laboratory studies // Psychiat. Res. 2009. V. 169. № 3. P. 261.
- 31. Lykissas M.G., Batistatou A.K., Charalabopoulos K.A., Beris A.E. The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration // Curr. Neurovasc. Res. 2007. V. 4. № 2. P. 143.
- 32. Fuchs E. Neuroplasticity A New Approach to the Pathophysiology of Depression / Neuroplasticity // Eds. Costa e Silva J.A., Macher J.P., Olié J.P. Tarporley: Springer, 2011. P. 1.

### Clinical-Neurobiological Correlations in Female Adolescents with Non-Suicidal Self-Injurious Behavior

E. V. Iznak<sup>a</sup>, \*, A. F. Iznak<sup>a</sup>, I. V. Oleichik<sup>a</sup>, S. A. Zozulya<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Mental Health Research Centre, Moscow, Russia \*E-mail: ek iznak@mail.ru

The relationships of quantitative clinical, EEG, and neuroimmunological parameters were analyzed in 40 adolescent patients with depressive conditions and non-suicidal self-injurious behavior (NSSI) before starting the course of therapy in order to clarify the role of neuro-immune interaction in the pathogenesis of NSSI. The data obtained confirm the involvement of the processes of neuroinflammation in the pathogenesis of depression and NSSI, as well as their influence on the EEG parameters. The structure of clinical-neurobiological correlations revealed in the study indicates that, in contrast to macroinflammation in encephalitis and meningitis, which is associated with an increase in slow-wave EEG activity, the processes of neuroinflammation in depressive patients with NSSI are relatively weakly expressed and/or compensated by anti-inflammatory mechanisms and are accompanied by more subtle rearrangements of the EEG frequency structure and topography. The results allow to clarify the neurobiological factors of the pathogenesis of non-suicidal autoaggressive behavior in depressive adolescent patients.

Keywords: depression, adolescents, non-suicidal self-injures, quantitative EEG, neuroimmunology.

УЛК 612.842.5.612.843.78

# МИКРОГРАВИТАЦИОННЫЙ НЕЙРООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И КЛАССИФИКАЦИИ

© 2021 г. И. А. Макаров<sup>1, \*</sup>, Ю. И. Воронков<sup>1</sup>, В. В. Богомолов<sup>1</sup>, И. В. Алферова<sup>1</sup>

 $^{1}$ ФГБУН ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

\*E-mail: imak-ncn@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2020 г. После доработки 19.12.2020 г. Принята к публикации 23.03.2021 г.

Проведен сравнительный визуальный и квантитативный анализ фундус-изображений и изображений оптической когерентной томографии (ОКТ-изображений) зрительного нерва и сетчатки глаз космонавтов во время космического полета (КП). На ОКТ-изображениях определяли толщину перипапиллярной сетчатки и головки зрительного нерва (ЗН), расстояние между мембраной Бруха, размеры экскавации. Визуальный осмотр изображений глазного дна, полученных с помощью фундус-фотографирования, не всегда позволял сделать заключение о наличии отека диска зрительного нерва (ДЗН) и классифицировать изменения по стадиям папиллэдемы. Анализ ОКТ-изображений показал, что оценка результатов измерений толщины перипапиллярной сетчатки и головки ЗН при динамическом наблюдении имеет большее значение в диагностике папиллэдемы, особенно на 0-II стадиях, чем определение расстояния между мембраной Бруха, диаметром и глубиной экскавации. Измерение толщины сетчатки на ОКТ-изображениях во время КП во всех наблюдениях показало увеличение величины проминенции по разные стороны от ДЗН, что свидетельствовало о наличии отека головки ЗН. Квантитативный анализ ОКТ-изображений позволяет, помимо объективной и точной диагностики папиллэдемы, правильнее классифицировать ее по стадиям. Предлагается ввести в классификацию дополнительную субклиническую стадию, когда папиллэдема диагностируется только при квантитативном анализе ОКТ-изображений.

Ключевые слова: космический полет, анализ ОКТ-изображений, папиллэдема.

**DOI:** 10.31857/S013116462104010X

В настоящее время на Международной космической станции (МКС) особое внимание уделяется исследованию состояния зрения в условиях длительного космического полета (КП). В американском исследовательском блоке собран целый ряд современного офтальмологического оборудования: тонометр для измерения внутриглазного давления, аппарат для ультразвукового исследования глаз, фундус-камера для фотографирования глазного дна, оптический когерентный томограф для исследования состояния сетчатки и зрительного нерва (ЗН). Исследования в полете выполняются самими астронавтами в условиях телемедицинской связи с центром управления КП [1, 2].

В зарубежной литературе имеются многочисленные сообщения об изменениях хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва в условиях КП. Гиперметропический сдвиг рефракции, уплощение заднего полюса глаза, хориоретинальные складки

и отек диска зрительного нерва характеризуют микрогравитационный нейро-офтальмологический синдром (МНОС), получивший название "space-flight associated neuro-ocular syndrome (SANS)". Одним из наиболее значимых изменений для функции зрения признан отек диска (головки) зрительного нерва (ДЗН) [3-5]. Отек ДЗН (или папиллэдема, от лат. papilla — сосочек, oedema отек) может распространяться в перипапиллярную сетчатку. Отек ДЗН можно рассматривать как симптом внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Классификация папиллэдемы Е.Ж. Трона [6] и L. Frisen [7] основана на осмотре глазного дна с помощью офтальмоскопа и фундус-камеры. Вместе с тем, наиболее информативным исследованием для оценки состояния хориоидеи, сетчатки и ЗН у астронавтов является спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) [1].

Целью работы являлась оценка влияних КП на состояние 3H у космонавтов с помощью ОКТ.



**Рис. 1.** Фундус-фотография глазного дна левого глаза космонавта во время космического полета (КП). Клиническое наблюдение 1.

#### **МЕТОДИКА**

Было проведено обследование трех российских космонавтов, совершавших длительные КП на МКС. При выполнении КП, на борту МКС в американском исследовательском блоке офтальмологическое обследование проводилось предварительно обученными членами экипажа МКС, при непосредственном участии и контроле со стороны Национального агентства по аэронавтике и исследованию космического пространства (NASA) и центра управления полетами в Хьюстоне (США).

Для анализа состояния сетчатки и области ДЗН были предоставлены цветные цифровые фотографии глазного дна и ОКТ-изображения. ОКТ выполняли с помощью томографа Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия) в разных режимах сканирования. Анализ ОКТ-изображений проводили по горизонтали и вертикали на В-сканах, выполненных в программе сканирования по 12-часовым меридианам.

По ОКТ-изображениям проводили определение толщины перипапиллярной сетчатки и головки ЗН. С целью соблюдения стандартных условий анализа всех изображений эту величину определяли в одних и тех же местах. Для этого выбирали два местоположения. Первое относилось к месту окончательного прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к внутренней пограничной мембране сетчатки. Второе соответствовало проекции окончания мембраны Бруха на ОКТ-изображениях, непосредственно перед чашкой головки ЗН (перед экскавацией ДЗН). В этих точках определяли толщину сетчатки и головки ЗН, строго по вертикальной направляющей, которую определяли как прямую, пер-

пендикулярную мембране Бруха. Вычисления производили от мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны сетчатки, в относительных единицах (отн. ед.) или микрометрах (мкм).

На МКС космонавты заполняли анкеты о состоянии зрения и возможных зрительных нарушениях во время КП. Большинство вопросов относилось к тем жалобам, которые обычно предъявляют пациенты с внутричерепной гипертензией. Ответы в анкетах предлагали разделить по трем степеням тяжести.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

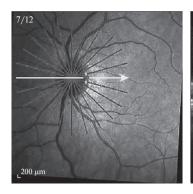
По результатам анкетирования два космонавта не предъявили никаких жалоб со стороны зрения. Один космонавт жаловался на зрительные нарушения во время полета, оценивая их тяжесть как легкую. Однако корреляции со стороны субъективных ощущений и состояния ЗН проследить не удалось.

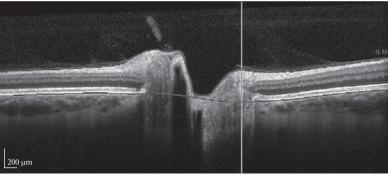
Клиническое наблюдение 1. Российский космонавт, в возрасте 45 лет, совершил второй длительный КП в составе международного космического экипажа на МКС. По результатам анкетирования космонавт не предъявлял никаких жалоб. Острота зрения в течения всего КП оставалась неизменной.

На фотографии левого глаза во время КП (рис. 1) хорошо видна нечеткость границ ДЗН с носовой стороны, снизу и вверху. С височной стороны, примерно на протяжении 4.5 часовых меридианов границы ДЗН представляются четкими. Изменения одинаковые на обоих глазах, что позволяет классифицировать наличие отека ДЗН I стадии по *L. Frisen* на обоих глазах.

На ОКТ-изображениях во время КП, выполненных в режиме сканирования по часовым меридианам хорошо визуализируется утолщение головки ЗН снизу и вверху, а также с носовой стороны (рис. 2). С носовой стороны видно увеличение размеров головки ЗН и в горизонтальной плоскости. Поперечные размеры между мембраной Бруха по горизонтали составили 1015 отн. ед., а поперечный размер экскавации — 405 отн. ед.

На изображениях хорошо визуализируется отек головки ЗН во всех часовых меридианах. Наибольшая проминенциия зарегистрирована во время КП в носовой стороне ДЗН в точке измерения, соответствующей проекции места окончания мембраны Бруха перед чашкой (экскавацией) в головке ЗН. С височной стороны в том же месте проекции окончания мембраны Бруха проминенция была значительно меньше. Таким образом, наличие проминенции в височной стороне головки ЗН позволяет классифицировать отек ЗН как II стадию по *L. Frisen*, а не I стадию, как было





**Рис. 2.** ОКТ-изображение сетчатки в области головки зрительного нерва левого глаза космонавта во время космического полета (КП). Клиническое наблюление 1.

установлено первоначально при осмотре фундусфотографий глазного дна.

Клиническое наблюдение 2. Российский космонавт, в возрасте 40 лет, совершил второй длительный КП в составе международного экипажа на МКС. По результатам анкетирования к концу выполнения КП космонавт жаловался на зрительные нарушения во время полета. Жалобы были на наличие серой пелены перед глазами, нарушения зрения вблизи и вдаль, появление двоения при крайних отведениях глаз. Также беспокоили головные боли. Тяжесть жалоб анкетируемый оценил как легкую.

На фундус-изображениях в КП ДЗН визуализировался с четкими границами, бледно-розового цвета, сосуды не изменены (рис. 3). Так как изменений со стороны сетчатки и ДЗН не обнаружено, отек ДЗН не визуализировался, по классификации L. Frisen состояние ДЗН принимается как здоровое (0 стадия).

ОКТ-изображения во время полета представлены на рис. 4. При анализе ОКТ-изображений обращает на себя внимание некоторое изменение формы и размеров перипапиллярной области и головки ЗН с носовой стороны на правом глазу. На левом глазу какие-либо изменения не визуализировались.

Измерения головки ЗН показывают увеличение толщины сетчатки в перипапиллярной области на правом глазу в КП и после него. Так, в 1-й точке измерения с носовой стороны ДЗН толщина сетчатки, во время КП составила 494 отн. ед. Во 2-й точке измерения толщина сетчатки, во время КП равнялась 433 отн. ед. Несмотря на отсутствие визуальных изменений сетчатки и ДЗН на фундус-изображениях, это позволило классифицировать папиллэдему как субклиническую.

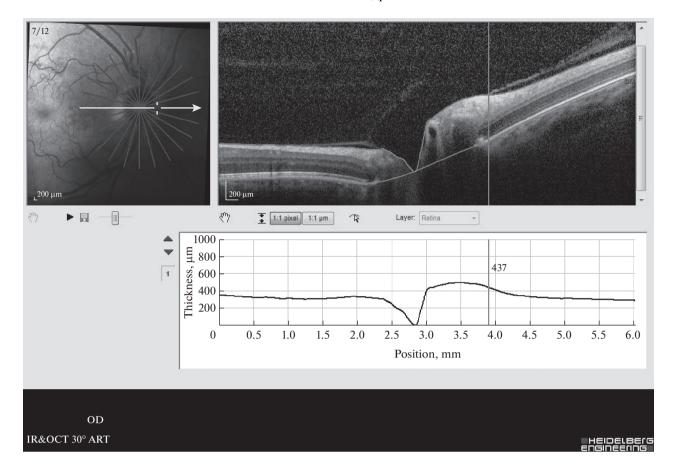
*Клиническое наблюдение 3.* Российский космонавт, в возрасте 43 лет, совершил свой первый длительный КП в составе международного кос-

мического экипажа на МКС. По результатам анкетирования космонавт не предъявлял никаких жалоб. Острота зрения в течения всего КП оставалась неизменной.

*NASA* предоставила ОКТ-изображения, выполненные до КП в Центре управления полетами в Хьюстоне (США), и на МКС на 36, 49 и 107 сут КП. На всех представленных для анализа ОКТ-изображениях состояние ДЗН было без изменений, а отек головки ЗН не визуализировался как до, так и во время всего полета (рис. 5). Квантитативный анализ ОКТ-изображений показал, что проминенция с носовой стороны ДЗН в месте прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к внутренней пограничной мембране сетчатки составила +22 и +26 мкм на 36 и 49 сут полета (табл. 1). Самая большая величина проминенции составляла в этом месте +38 мкм на 36 сут полета, с височной стороны ДЗН. На 49 и



**Рис. 3.** Фундус-фотография глазного дна правого глаза космонавта во время космического полета (КП). Клиническое наблюление 2.



**Рис. 4.** ОКТ-изображение сетчатки в области головки зрительного нерва правого глаза космонавта во время космического полета (КП). Клиническое наблюдение 2.

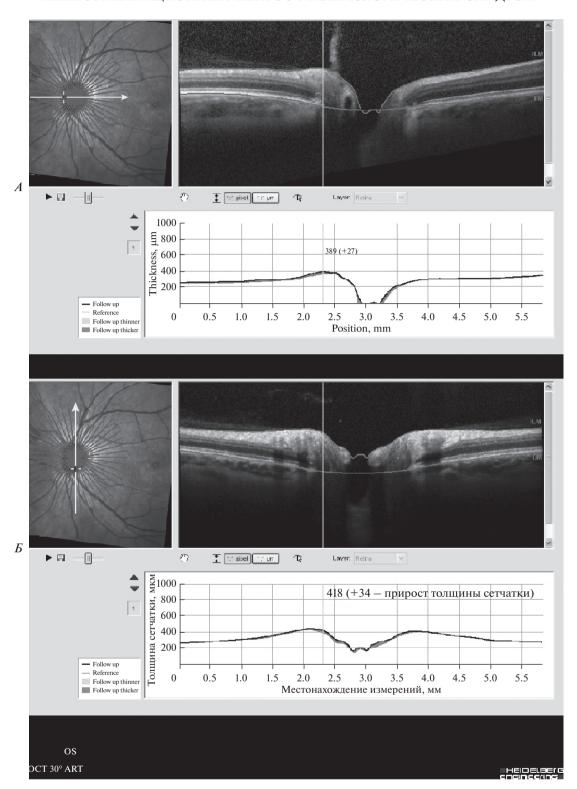
107 сутки полета, проминенция снизилась до +27 и +12 мкм. В верхней стороне ДЗН величина проминенции на 36 и 49 сут полета составляла +27 и +21 мкм, соответственно. В нижней стороне ДЗН проминенция была меньше, чем в остальных сторонах ДЗН, на 36 и 49 сут полета составляла +13 и +15 мкм. Поскольку визуальных изменений ЗН и сетчатки не было на ОКТ-изображениях, но квантитативный анализ показал небольшой прирост толщины сетчатки (проминенцию), больше выраженную на 36 сут полета, то такой отек головки ЗН классифицирован нами как субклинический. Как видно из полученных результатов, толщина сетчатки стала уменьшаться во время полета между 49 и 107 сут после того как космонавту изменили комплекс силовых резистивных физических упражнений на тренажере.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной причиной изменений со стороны органа зрения в условиях  $K\Pi$ , по всей видимости, является повышение внутричерепного давления, связанное с перераспределением крови и жидких

сред организма в краниальном направлении, и снижением церебрального венозного оттока в условиях микрогравитации [1, 3, 4]. Воздействие этого пускового фактора вместе с возможным действием других неблагоприятных условий длительного КП может быть причиной появления осложнений со стороны органа зрения у некоторых космонавтов [1]. Наиболее серьезным осложнением является отек головки 3H.

Отек головки ЗН, как симптом ВЧГ, может протекать как бессимптомно, особенно в случаях нерезкого и постепенного повышения внутричерепного давления, так и с головной болью неясной локализации. При выраженном и особенно резком повышении внутричерепного давления возможны тошнота, рвота, ночные головные боли, особенно в горизонтальном положении тела, усиливающиеся к утру. ВЧГ может сопровождаться пеленой перед глазами (серая пелена), затемнением зрения, иногда двоением, неспособностью видеть в определенной части поля зрения в течение некоторого времени [8, 9]. В нашем исследовании, у одного российского космонавта были подобные симптомы к концу КП, которые



**Рис. 5.** ОКТ-изображения сетчатки в области головки зрительного нерва до полета (A) и на 36 сут космического полета (КП) (B). Клиническое наблюдение 3.

•								
_		1	Место измер	ений по точ	кам* и стор	онам от ДЗН	ł	
Период обследования	нос	овая	висо	чная	кин	княя	верх	княя
	1	2	1	2	1	2	1	2
До КП	303	364	174	248	413	416	387	395
36 сутки КП	315	386	212	258	440	423	400	393
49 сутки КП	321	390	201	248	434	422	402	395
107 сутки КП	336	381	174	248	418	428	395	394

**Таблица 1.** Результаты измерений толщины перипапиллярной сетчатки зрительного нерва на изображениях, полученных на оптическом когерентном томографе в зависимости от периода обследования космонавта

*Примечание:* \* — точки измерений: 1 — место прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к внутренней пограничной мембране сетчатки, 2 — место окончания мембраны Бруха перед чашкой в головке 3H.

он отметил при анкетировании, как проявления легкой степени тяжести. Однако изменения головки 3H были не так выражены, как в другом клиническом наблюдении, где никаких жалоб космонавт не предъявлял.

Применение современных диагностических исследований, как до КП, так и во время КП и после него позволяет на ранних стадиях диагностировать папиллэдему [10]. Так, фундус-офтальмоскопия и ОКТ сетчатки позволила нам выявить отек головки ЗН во время КП у всех трех российских космонавтов, участвовавших в исследовании. Однако результаты анализа фундусизображений и ОКТ-изображений различаются между собой, прежде всего, по выраженности клинической картины папиллэдемы.

Визуальный осмотр изображений глазного дна, полученных с помощью фундус-фотографирования, не всегда позволял точно диагностировать наличие отека ДЗН, классифицировать изменения папиллэдемы, особенно на ранних стадиях. Известно, что для классификации отека головки 3H по фундус-фотографиям L. Frisen в 1982 г. предложил классифицировать на пять стадий папиллэдем [7]. Эта классификация широко используется в настоящее время, особенно в нейроофтальмологии [11, 12]. Но, очевидно, следует признать, что она носит часто субъективный характер и не всегда устраивает клиницистов. Диагностика основана на субъективном визуальном осмотре глазного дна, зависит от квалификации и опыта конкретного врача-консультанта. Нередко бывают случаи, когда разные врачи трактуют одни и те же изменения по-разному, причисляя их к разным стадиям отека ДЗН. Особенно сложно различать начальные стадии, где изменения ДЗН можно трактовать как проявление отека, так и его отсутствие, или как индивидуальную особенность анатомического строения ЗН. В процессе диагностики динамики изменений при повторных обследованиях часто эта классификация недостаточно информативна, и не дает представления об улучшении или ухудшении состояния ЗН.

Одним из современных объективных методов исследования ЗН и сетчатки, признана спектральная оптическая когерентная томография [1, 13, 14]. Принято считать, что при анализе ОКТизображений в диагностике отека ЗН большое значение придается размерам склерального кольца, горизонтального размера открытой мембраны Бруха, экскавации ДЗН и нейроретинального пояска (Шпак А.А., Огородникова С.Н. Способ диагностики отека головки зрительного нерва. Патент на изобретение № 2348345 от 09.08.2007.) [15, 16]. Однако по нашему мнению у космонавтов в начальных стадиях отек, как правило, еще не затрагивает перипапиллярную область, часто проминенция ДЗН локализуется по его границам, поперечные размеры между мембраной Бруха по горизонтали еще не увеличены. Так, в 1-ом клиническом наблюдении, во время КП, когда хорошо визуализировалась папиллэдема на фундус-фотографиях и на ОКТ-изображениях, поперечные размеры между мембраной Бруха не были увеличены, а размеры экскавации не были уменьшены. Наши наблюдения показывают, что проминенция в начале отека головки ЗН локализуется с носовой стороны, затем переходят на нижнюю и верхнюю стороны ДЗН, а во II стадии на височную сторону. По классификации L. Frisen только в III стадии за счет отека всей головки 3H изменяется картина самого ДЗН. Как следует из данных работ, ДЗН приподнимается над поверхностью сетчатки в виде шляпки гриба, что сопровождается увеличением площади нейроретинального пояска, уменьшением площади и глубины экскавации [6, 7, 11, 17]. По-видимому, ВЧГ во время КП вначале проявляется лишь проминенцией головки ЗН. Поэтому оценка результатов измерений толщины перипапиллярной сетчатки и головки ЗН при динамическом наблюдении имеет большее значение в диагностике папиллэдемы, особенно на 0-ІІ стадиях.

Измерение толщины перипапиллярной сетчатки и головки 3H на ОКТ-изображениях во время КП, по сравнению с дополетными, показа-

ло увеличение величины проминенции по разные стороны от ДЗН, что свидетельствует о наличии отека головки ЗН (Макаров И.А., Воронков Ю.И., Орлов О.И., Богомолов В.В. Способ определения динамики отека диска зрительного нерва. Патент РФ № 2689891 от 29.05.2019). В 1-ом клиническом наблюдении во время КП увеличение величины проминенции в височной стороне ДЗН позволил присвоить ІІ стадию папиллэдемы по *L. Frisen* вместо І стадии, как было установлено первоначально при визуальном осмотре фундусизображений.

Квантитативный анализ ОКТ-изображений позволил, помимо объективной и точной диагностики папиллэдемы, правильнее классифицировать ее по стадиям. Так, во 2-ом клиническом наблюдении на ОКТ-изображениях определяли визуальное увеличение толщины сетчатки в перипапиллярной области и изменение ее формы только с одной носовой стороны головки ЗН на одном глазу. В этом случае квантитативный анализ ОКТ-изображений позволил диагностировать папиллэдему, ограниченную только носовой стороной ДЗН, классифицируя ее как субклиническую, учитывая то обстоятельство, что визуальные изменения ДЗН на фундус-фотографиях отсутствовали и по классификации L. Frisen такое состояние диска ЗН, как правило, принимается за 0 стадию. В 3-м клиническом наблюдении только квантитативный анализ ОКТ-изображений позволил диагностировать субклиническую папиллэдему.

В 3-м клиническом наблюдении детектировали регресс отека ДЗН, происходящий в КП на 49—107 сут, вероятно, связанный с изменением комплекса физических упражнений космонавта с исключением резистивных силовых упражнений.

Таким образом, квантитативный анализ ОКТизображений позволяет объективно дифференцировать изменения в 0, I и II стадиях классификации, более точно диагностировать отек ДЗН, чем при офтальмоскопии и визуальном осмотре фундус-изображений и ОКТ-изображений сетчатки и зрительного нерва.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Во время космического полета у трех российских космонавтов с помощью фундус-фотографирования глазного дна и ОКТ сетчатки был диагностирован отек головки ЗН разной степени выраженности. Исследования показали, что визуальный осмотр фундус-фотографий глазного дна не дает возможности выявить отек на ранних стадиях, правильно квалифицировать его по стадиям развития. С помощью анализа ОКТ-изображений объективно установлено увеличение толщины сетчатки (наличие проминенции) по раз-

ные стороны от ДЗН, что позволяет объективно диагностировать наличие или отсутствие папиллэдемы и исключить субъективный фактор в диагностических исследованиях. На основании полученных результатов предлагается расширить классификацию *L. Frisen*, включив в нее субклиническую стадию. Субклиническая стадия классифицирована на основании увеличения толщины сетчатки при квантитативном анализе, которая четко не визуализируется ОКТ-изображениях.

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 медико-биологических проблем РАН (Москва).

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

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

Финансирование работы. Работа выполнена по теме "Проведение работ по медико-биологическому обеспечению летных испытаний МКС (МКС-МБУ)".

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Макаров И.А., Воронков Ю.И., Асланян М.Г.* Изменение органа зрения при длительном воздействии микрогравитации // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 1. С. 111.
  - Makarov I.A., Voronkov Y.I., Aslanjan M.G. Ophthalmic changes associated with long-term exposure to microgravity // Human Physiology. 2017. V. 43. № 1. P. 105.
- Johnston S.L., Arenare B.A., Smart K.T. Telemedicine / Principles of Clinical Medicine for Space Flight // Eds. Barratt M.R., Pool S.L. N.Y.: Springer, 2008. P. 163
- 3. *Nelson E.S.*, *Mulugeta L.*, *Myers J.S.* Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes // Life (Basel). 2014. V. 4. № 4. P. 621.
- 4. *Mader T.H., Gibson C.R., Pass A.F. et al.* Optic disc edema in an astronaut after repeat long-duration space flight // J. Neuroophthalmol. 2013. V. 33. № 3. P. 249.
- Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R., Tarver W. Space flight-associated neuro-ocular syndrome // JAMA Ophthalmol. 2017. V. 135. № 9. P. 992.
- 6. *Трон Е.Ж.* Заболевания зрительного пути. Ленинград: Медгиз, 1955. 394 с.
- 7. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1982. V. 45. № 1. P. 13.

- 8. *Hatem C.F., Yri H.M., Sørensen A.L et al.* Long-term visual outcome in a Danish population of patients with idiopathic intracranial hypertension // Acta Ophthalmol. 2018, V. 96, № 7. P. 719.
- 9. Farmen A.H., Ringstad G., Kerty E. [Idiopathic intracranial hypertension as a cause of headache] // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2016. V. 136. № 22. P. 1895.
- 10. Zhou D., Meng R., Zhang X. et al. Intracranial hypertension induced by internal jugular vein stenosis can be resolved by stenting // Eur. J. Neurol. 2018. V. 25. № 2. P. 365.
- 11. *Frisen L*. Swelling of the Optic Nerve Head: A Backstage View of a Staging Scheme // J. Neuroophthalmol. 2017. V. 37. № 1. P. 3.
- 12. Funnell J.P., Craven C.L., D'Antona L. et al. Intracranial pressure in patients with papilloedema // Acta Neurol. Scand. 2018. V. 138. № 2. P. 137.
- 13. Аветисов С.Э., Кац М.В. Использование оптической когерентной томографии в диагностике забо-

- леваний сетчатки // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2017. № 4(38). С. 15.
- 14. *Mader T.H.*, *Gibson C.R.*, *Otto C.A. et al.* Persistent asymmetric optic disc swelling after long-duration space flight: implications for pathogenesis // J. Neurophthalmol. 2017. V. 37. № 2. P. 133.
- 15. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / Под ред. Щуко А.Г., Малышева В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.
- 16. *Thompson A.C., Bhatti M.T., El-Dairi M.A.* Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema // J. AAPOS. 2018. V. 22. № 1. P. 38.
- 17. *Maldonado R.S., Mettu P., El-Dairi M., Bhatti M.T.* The application of optical coherence tomography in neurologic diseases // Neurol. Clin. Pract. 2015. V. 5. № 5. P. 460.

#### Microgravity Neuroocular Syndrome. Variety Clinic and Classification

I. A. Makarov<sup>a, \*</sup>, Yu. I. Voronkov<sup>a</sup>, V. V. Bogomolov<sup>a</sup>, I. V. Alferova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia \*E-mail: imak-ncn@mail.ru

Three clinical observations of Russian cosmonauts are presented. A comparative visual and quantitative analysis of the fundus images and OCT images that were obtained preflight, in-flight, and 4th days post flight was performed. The quantitative OCT image analysis included the measurements of the peripapillar retina and the optic nerve head thickness the distance between the Bruch's membrane, and the diameter and depth of nerve head cup. The fundus images visual analysis did not always make it possible to accurately determine the presence of the optic disc edema, to classify the changes according to the stages of papilledema, such as 0, I, and II on Frisen's scale. The quantitative OCT image analysis showed that the assessment of the measurements data of the retina thickness in the optic nerve head region is more important in the diagnosis of papilledema, especially at from 0 to II stages, than above indicators. The retina thickness of the some optic disc region on in-flight OCT images was increased compared with preflight in all three clinical observations. These results indicated the presence of nerve head edema in-flight. The quantitative OCT images analysis allows to more accurately classifying papilledema by stages. It is proposed to introduce subclinical stage when papilledema is diagnosed only by quantitative OCT image analysis.

Keywords: SANS, OCT-image analysis, papilledema.

УЛК 616.5+681.784-8

## МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (НА ПРИМЕРЕ ПСОРИАЗА)

© 2021 г. Е. В. Потапова<sup>1, \*</sup>, М. А. Михайлова<sup>1, 2</sup>, А. К. Королева<sup>1</sup>, Д. Д. Ставцев<sup>1</sup>, В. В. Дремин<sup>1, 3</sup>, А. В. Дунаев<sup>1</sup>, Н. Ю. Якушкина<sup>1, 4</sup>, А. И. Крупаткин<sup>5</sup>, Н. Б. Маргарянц<sup>6</sup>

 $^1$ ФГБОУ ВО Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия  $^2$ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактики медицины, Москва, Россия

<sup>3</sup>Университет Астона, Бирмингем, Великобритания

<sup>4</sup>Орловский областной кожно-венерологический диспансер, Орел, Россия

<sup>5</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Россия

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: potapova\_ev\_ogu@mail.ru
Поступила в редакцию 30.10.2020 г.
После доработки 22.11.2020 г.
Принята к публикации 20.02.2021 г.

В работе описан мультипараметрический подход к оценке состояния кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза). Мультипараметрический диагностический подход заключался в проведении трех этапов последовательных измерений методами лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ), лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) и видеокапилляроскопии (ВКС). Были проведены экспериментальные исследования гемодинамических параметров пациентов с псориазом в ходе консервативной терапии. Комплексное применение оптических неинвазивных методов диагностики позволило зарегистрировать изменения, происходящие в микроциркуляторном русле в ходе лечения. Было выявлено, что микроциркуляторные нарушения, наблюдаемые перед началом лечения в области псориатических бляшек (увеличение плотности капиллярной сети, повышение показателя микроциркуляции, нутритивного кровотока и амплитуд миогенных и сердечных осцилляций), нормализуются под действием проводимой терапии, что может быть положено в основу оценки ее эффективности. Предлагаемый подход возможно использовать для обнаружения микроциркуляторных расстройств, возникающих при псориазе на доклиническом этапе заболевания, а также при разработке и тестировании новых фармакологических средств для его лечения.

**DOI:** 10.31857/S013116462105009X

Псориаз — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи с гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением процесса кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, сопровождающееся изменением в различных органах и системах. Согласно данным статистики этот дерматоз встречается у 2—3% населения мира [1]. Патогенетические механизмы псориаза все еще остаются спорными. До конца остается невыясненным вопрос: является ли псориаз главным образом эпидермальным заболеванием, сопровождающимся дермальными и сосудистыми изменениями, или же начало поврежде-

ний происходит из дермы и кровеносных сосудов и вторично провоцирует гиперпролиферацию эпидермиса. Но факт того, что важная и, возможно, решающая роль в патогенезе заболевания принадлежит микрососудистым изменениям, признается практически всем медицинским научным сообществом [2—4].

Микроциркуляторные нарушения являются характерной особенностью псориаза и возникают задолго до появления клинической картины заболевания. Гистологические и капилляроскопические исследования показали, что для стационарной стадии заболевания характерны извили-

стость капиллярных петель в папиллярной дерме и удлинение их венозной части [2, 5-7]. Расширенное капиллярное русло и общее увеличение количества функционирующих капилляров обуславливает усиленный кровоток в области псориатических бляшек по сравнению с клинически невовлеченной кожей [8, 9]. Микрососудистые изменения происходят до или непосредственно на ранней стадии развития поражений перед эпидермальной гиперплазией и постепенно исчезают с возвращением к нормальной кожной микроциркуляции крови в процессе лечения. Повышенная кожная перфузия возвращается к нормальным значениям, капилляры с преобладанием венозной части превращаются в артериальные капилляры, подобные тем, которые существуют в здоровой коже [3, 6, 10]. Таким образом, микроциркуляторные изменения играют важную роль в патогенезе и лечении псориаза и являются надежным диагностическим параметром.

На данный момент врачи-дерматологи очень ограничены в выборе инструментальных методов для диагностики и мониторинга динамики лечения псориаза. Постановка диагноза основана на субъективном подходе: сборе анамнеза и анализе клинической картины, и зависит от квалификации и опыта врача. Необходима разработка методов, обладающих высокой информативностью и чувствительностью с возможностью получения диагностического результата в режиме реального времени, которые могли бы быть внедрены в клиническую практику для объективизации критериев выбора лечебной тактики и мониторинга динамики лечения.

Методы оптической неинвазивной диагностики: лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ), видеокапилляроскопия (ВКС), лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ), флуоресцентная спектроскопия, спектроскопия диффузного отражения, фотоплетизмография, оптическая когерентная томография и др. - находят широкое применение во многих областях медицины [11–13], в том числе в дерматологии, при диагностике микроциркуляторных нарушений при псориазе, экземе и других кожных заболеваниях [14–16]. Современным направлением развития оптической неинвазивной диагностики является мультипараметрический подход, когда в одной диагностической технологии комбинируются различные методы исследования, что позволяет получить высокоэффективные диагностические инструменты. В связи с этим предлагается использовать подход, при котором одновременно анализируются данные трех методов, позволяющих оценивать параметры микроциркуляторного кровотока: ЛДФ, ЛСКВ и ВКС.

В основу метода ЛСКВ положена регистрация случайной спекл-интерференционной картины,

формирующейся на детекторе, собирающем обратно рассеянный свет от поверхности ткани и движущихся элементов крови (эритроцитов), освещенных когерентным лазерным излучением [17]. С помощью ЛСКВ можно регистрировать двумерные карты кровотока с очень высоким пространственным и временным разрешением [18]. Метод ЛДФ основан также на зондировании биологической ткани низкоинтенсивным лазерным излучением и регистрации в соответствии с эффектом Допплера отраженного и рассеянного излучения от движущихся в диагностическом объеме эритроцитов [19]. ЛДФ позволяет оценивать не только перфузию крови в исследуемой области, но и также дополнительно анализировать состояние различных механизмов регуляции кровотока путем спектрального анализа регистрируемого сигнала. Метод ВКС основан на регистрации и анализе перемещения эритроцитов с возможностью оценки их скорости в отдельных капиллярах путем записи серии видеокадров капиллярного кровотока [20]. Данная технология позволяет в режиме реального времени выявлять как функциональные, так и структурные изменения микроциркуляторных нарушений на уровне капилляров.

Таким образом, целью настоящей работы является исследование функционального состояния микроциркуляторного русла верхних конечностей пациентов, страдающих псориазом, с дальнейшей оценкой эффективности применяемой консервативной терапии с помощью мультипараметрического оптического подхода.

#### **МЕТОДИКА**

В исследованиях участвовали 6 пациентов дерматовенерологического отделения (3 женщины и 3 мужчины) БУЗ Орловской области "Орловский областной кожно-венерологический диспансер" (г. Орел) в возрасте  $36 \pm 16$  лет с диагнозом псориаз обыкновенный в стационарной стадии. С целью оценки эффективности консервативной терапии исследование функционального состояния микроциркуляторного русла верхних конечностей пациентов на основе мультипараметрического подхода проводили трижды: при поступлении больных в стационар, на 6 и 12 дни лечения. Всего в общую статистику исследований включили по 18 измерений каждым из методов оптической диагностики ЛСКВ, ЛДФ и ВКС.

В исследование включали пациентов, имеющих псориатические поражения на внутренней стороне предплечья. Выбор указанной области обусловлен минимальным риском воздействия внешних факторов на выбранную область и легким доступом к зоне исследования, что позволяет получать достоверную информацию о нутритивном микрокровотоке исследуемой ткани. В ис-

следование не включали пациентов, в анамнезе у которых отмечался острый период заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем, заболевания печени, почек, крови, вен, т.е. состояния, которые могут оказывать влияние на конечный результат исследований. Основные клинико-лабораторные показатели были измерены в соответствии со стандартными лабораторными процедурами. Измерение артериального давления производили после 5-минутного отдыха пациента в сидячем положении. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов дерматологического профиля приведены в табл. 1 (приведены средние значения показателей и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ )).

Длительность стационарного пребывания больных с псориазом в дерматологическом отделении в среднем составляла 12-14 дней. Пациенты получали лечение по стандартной схеме, включаюшей в себя следующую медикаментозную и инструментальную терапию: внутривенно - тиосульфат натрия 30% (10.0 мл) и реополиглюкин (400.0 мл): внутримышечно — витамин B6 (2.0 мл): подкожно — алоэ (1.0 мл), перорально — эссенциале форте Н (300 мг по 2 кап. 3 раза в день), пентоксифилин (1 таблетка 2 раза в день), аевит (1 капсула 2 раза в день), фолиевая кислота (1 таблетка 2 раза в день), микстура Павлова (1 столовая ложка 3 раза в день); наружно — мазь салициловая 5%, мазь дермовейт, мазь серно-салициловая — 2 раза в день, общее ультрафиолетовое облучение.

Все измерения проводили в комнате с постоянной температурой воздуха ( $+23\pm1^{\circ}$ C) в состоянии психического и физического покоя обследуемых, в положении сидя, после 15-минутного

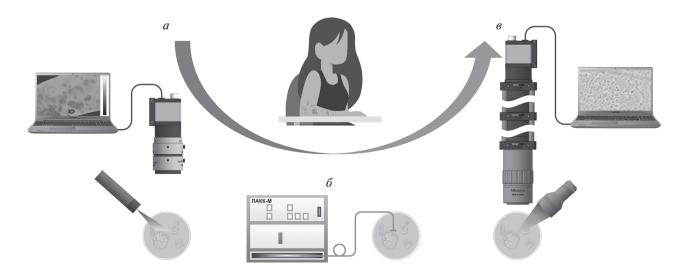
**Таблица 1.** Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов с псориазом  $(M \pm \sigma)$ 

№ п/п	Наименование показателя	Значение
1	Пол (М/Ж)	3/3
2	Возраст, лет	$36 \pm 16$
3	Индекс массы тела, кг/м $^2$	$25 \pm 3$
4	Длительность заболевания, лет	$16 \pm 13$
5	САД, мм рт. ст.	$126 \pm 9$
6	ДАД, мм рт. ст.	$82 \pm 7$
14	Площадь поражения кожи, %	$36 \pm 14$

периода адаптации пациентов к комнатным условиям. Исследуемую конечность располагали на горизонтальной поверхности на уровне сердца.

На рис. 1 показана схема проведения исследования пациентов с псориазом с применением мультипараметрического подхода, сочетающего в себе три этапа последовательных измерений: ЛСКВ, ЛДФ и ВКС.

Для визуализации перфузии тканей кровью в исследуемой области методом ЛСКВ на первом этапе использовали экспериментальную установку, разработанную на базе НТЦ биомедицинской фотоники (ФГБОУ ВО "Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева", г. Орел). Экспериментальная установка включала в себя лазерный источник мощностью 10 мВт, работающий на длине волны 635 нм (*Edmund Optics Inc.*, США), излучение от которого проецируется на поверхность кожи пациента с помощью расширителя пучка. Для регистрации спекл-изображений использовали КМОП-камеру *DCC 3260М* 



**Рис. 1.** Схема проведения исследования пациентов с псориазом с применением мультипараметрического подхода. a — первый этап исследования методом лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ);  $\delta$  — второй этап исследования методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ);  $\epsilon$  — третий этап исследования методом видеокапилляроскопии (ВКС).

(разрешение 1936 × 1216 пикселей, размер пикселя 5.86, *Thorlabs*, США) в сочетании с объективом *MVL25M23* (фокусное расстояние 25 мм, *Thorlabs*, США). Регистрацию спекл-картины проводили на исследуемом участке ткани внутренней стороны предплечья в течение 30 с. Частота кадров при видеорегистрации составляла 40 Гц. Полученные спекл-изображения передавали на ПК для последующего анализа с применением разработанного алгоритма в программной среде *Matlab* [21].

Для оценки динамических изменений микроциркуляции крови в исследуемой области использовался пространственно-временной алгоритм анализа статистики спеклов, расчет среднего контраста проводили по формуле:

$$K = \left\langle \frac{\sigma_N}{\langle I \rangle_N} \right\rangle_L, \tag{1}$$

где —  $\langle \; \rangle$  символ усреднения; N — окно усреднения  $N \times N; \; k$  — число захватываемых кадров;  $k=20; \; \langle I \rangle_N$  — средняя интенсивность в окне  $N \times N; \; \sigma_N$  — стандартное отклонение в окне  $N \times N; \; N=7.$ 

При визуализации перфузии крови в исследуемой области темные оттенки серого цвета соответствуют низким значениям рассчитанного контраста и высокой скорости рассеивающих частиц, светлые участки — высокому контрасту и низкой скорости.

На втором этапе проводили исследования гемодинамических параметров с использованием канала ЛДФ комплекса "ЛАКК-М" (ООО НПП "ЛАЗМА", Россия). В ЛДФ-канале осуществляется зондирование биоткани на длине волны 1064 нм, при этом диагностический объем, в среднем, составляет 1-3 мм<sup>3</sup>. Перфузию крови  $(I_m, \, \text{пф. ед.})$  регистрировали в области псориатического поражения и на участке невовлеченной (интактной) ткани, на расстоянии 1-2 см от пораженной области, в течение 10 мин на каждом участке. Для частотного анализа различных механизмов регуляции применяли программу LDF3.0.2.384 (ООО НПП "ЛАЗМА"), реализующую непрерывное вейвлет-преобразование с использованием в качестве анализирующего вейвлета комплекснозначный вейвлет Морле. Сигнал  $\Pi \Box \Phi$  был разложен с помощью вейвлет-преобразования следующим образом:

$$W(s,\tau) = \frac{1}{\sqrt{s}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left( \frac{t-\tau}{s} \right) dt,$$

где x(t) — целевой сигнал,  $\tau$  — параметр положения, соответствующий временному сдвигу, s — масштабирующий коэффициент, \* — комплексное сопряжение. Вейвлет Морле определяется в виде:  $\psi(t) = e^{2\pi i t} e^{-t^2/\sigma}$  и используется с параметром затухания  $\sigma = 1$ . Этот вейвлет позволяет обеспе-

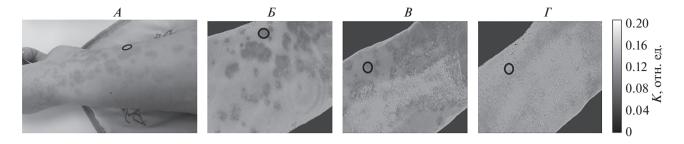
чить достаточное частотно-временное разрешение, и хорошо локализован во временной области.

Были рассчитаны амплитуды колебаний эндотелиального ( $A_{\rm 3}$ , пф. ед.), нейрогенного ( $A_{\rm H}$ , пф. ед.), миогенного ( $A_{\rm M}$ , пф. ед.), дыхательного ( $A_{\rm L}$ , пф. ед.) и сердечного ( $A_{\rm C}$ , пф. ед.) генеза [19]. Для оценки вклада различных путей кровотока в общий кровоток по методике, основанной на анализе амплитудно-частотного спектра [22] с учетом преимущественно отсутствия артериоло-венулярных анастомозов в коже внутренней стороны предплечья, производился расчет показателя шунтирования, характеризующий долю кровотока в артериоло-венулярных анастомозах — ( $I_{mAVA}$ , пф. ед.) и величины нутритивного кровотока ( $I_{mn}$ , пф. ед.).

Показатель шунтирования рассчитывали следующим образом:  $I_{mAVA} = I_{1mAVA} + I_{2mAVA} \cdot I_{1mAVA}$  рассчитывали по следующей формуле:  $I_{1mAVA} = A_{\text{акт}} / A_{\text{м}}$ , где  $A_{\text{акт}} -$  максимальная амплитуда колебаний кровотока, связанная с активными механизмами регуляции (осцилляции эндотелиального, нейрогенного и миогенного генеза),  $A_{\text{м}} -$  амплитуда колебаний кровотока в миогенном диапазоне.

 $I_{2mAVA}$  рассчитывали следующим образом:  $I_{2mAVA} = A_{\text{пас}}/A_{\text{м}}$ , где  $A_{\text{пас}}$  — максимальная амплитуда колебаний кровотока, связанная с пассивными механизмами регуляции (осцилляции пульсового или дыхательного генеза).  $I_{2mAVA}$  учитывали при расчете показателя шунтирования, если  $I_{2mAVA} \ge 1$ . Нутритивный кровоток рассчитывали по следующей формуле:  $I_{mn} = I_m/I_{mAVA}$ .

Для определения числа визуализируемых капилляров в псориатической бляшке и интактной ткани, а также для анализа структурной организации капилляров, на третьем этапе применяли метод ВКС. При проведении исследований использовали установку, разработанную на базе НТЦ биомедицинской фотоники (ФГБОУ ВО "Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева", г. Орел), оптическая система которой состояла из микрообъектива *Mitutoyo M* Plan APO 5X (Thorlab, США) с апертурой 0.14, проецирующего через длиннофокусную линзу (фокусное расстояние 200 мм) изображение капилляров на матрицу камеры. Для регистрации данных применяли высокоскоростную КМОП-камеру UI-3060-C-HQ (IDS GmbH, Германия). В ходе исследования запись вели в течение 1 мин при разрешении кадра  $800 \times 800$  пикселей и частоте кадров 150 Гц в области псориатического поражения и на участке невовлеченной (интактной) ткани на расстоянии 1-2 см от пораженной области. Запись в течение 1 мин позволила на этапе обработки выбрать наиболее качественные анализируемые кадры. Для лучшего контраста область исследования освещалась боковой подсветкой со



**Рис. 2.** Спекл-контрастные изображения, полученные в ходе изучения кожного кровотока больных с псориазом на различных этапах терапии.

Выделенные области соответствуют области регистрации сигналов лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) в бляшке. A — фото области исследования (внутренняя сторона предплечья); B — результаты исследования методом лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ) в 1-й день поступления в стационар; B — на 6-й день терапии;  $\Gamma$  — на 12-й день терапии.

светодиодным источником излучения, работающего на длине волны 560 нм, соответствующей изобестической точке спектров поглощения окси- и дезоксигемоглобина. Экспериментальная установка была смонтирована на подвижном штативе, вертикальная регулировка которого обеспечивала фокусировку оптической системы на области исследования. Анализ полученных изображений методом ВКС производили по следующей методике. Для исследуемых областей производили: определение плотности капиллярной сети посредством подсчета числа функционирующих капилляров в 1 мм² ткани, а также оценку морфологии функционирующих капилляров и их формы.

Проводили статистический анализ экспериментальных данных. Значимость статистических различий выборок была оценена с помощью критерия Манна-Уитни, p < 0.05. Часть результатов статистического анализа представлена графически в виде диаграмм размаха, где центральная линия является медианой, края бокса — нижний и верхний квартили.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании методом ЛСКВ разработанное программное обеспечение позволило зарегистрировать изображение кожного кровотока больных псориазом на основе расчета пространственно-временно́го контраста, полученного по двадцати последовательным изображениям динамической спекл-картины. На рис. 2 приведен пример изменения пространственного распределения локальных оценок контраста у одного из больных, зарегистрированных на 1, 6 и 12 дни поступления в стационар.

При исследовании методом ЛСКВ у больных псориазом на разных стадиях терапии наблюдали пятнистый рисунок вследствие чередования зон с

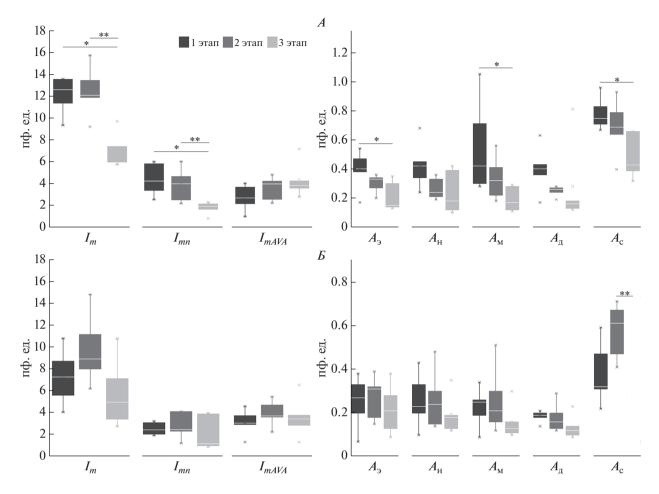
усиленной и нормальной микроциркуляцией. Участки с пониженным уровнем контраста соответствовали местам расположения псориатических бляшек. В 1-й день поступления в стационар у пациентов регистрировалось большое количество кожных псориатических высыпаний, это подтверждалось и ЛСКВ. К 6 дню терапии площадь высыпаний и их количество начали уменьшаться. При проведении исследования на 12-й день лечения при визуализации кожного кровотока предплечья общий контраст и контраст выделенной области увеличивался, практически не наблюдалось областей с низкими значениями контраста.

На спекл-контрастных изображениях выделена область внутренней стороны предплечья, на которой для данного больного в дальнейшем проводилась регистрация сигналов ЛДФ в бляшке. Дополнительно сигналы ЛДФ регистрировались на участке невовлеченной ткани. На рис. 3 представлены результаты статистической обработки данных, полученных методом ЛДФ на различных этапах терапии в виде диаграмм размаха, указаны статистически значимые различия параметров.

На третьем этапе методом ВКС были получены видеоизображения капилляров в псориатической бляшке и интактной ткани. Пример результатов ВКС у одного из больных, полученных на 1, 6 и 12 дни поступления в стационар представлены на рис. 4.

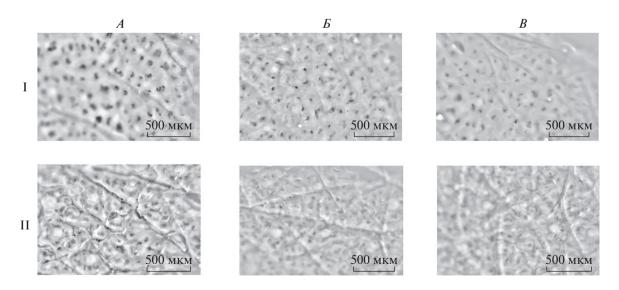
На рис. 5 представлены результаты расчета плотности капилляров в псориатической бляшке и интактной области, полученных методом ВКС, указаны статистически значимые различия параметров, зарегистрированных на различных этапах лечения.

Дополнительно результаты исследований, полученных методами ЛДФ и ВКС, сведены в табл. 2. Это сделано для удобства анализа различий основных гемодинамических параметров, измерен-



**Рис. 3.** Рассчитанные параметры микроциркуляции крови по результатам исследования методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛД $\Phi$ ).

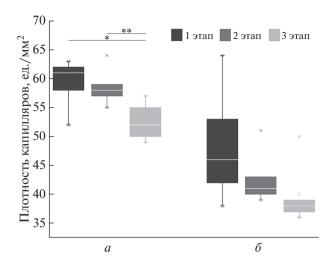
A — псориатическая бляшка, B — интактная область. \* — статистическая значимость различий по отношению к первому этапу исследования с вероятностью p < 0.05; \*\* — статистическая значимость различий по отношению ко второму этапу исследования с вероятностью p < 0.05.



**Рис. 4.** ВКС-записи капилляров псориатических поражений одного из пациентов на различных этапах терапии. A — результаты ВКС-исследования в 1-й день поступления в стационар; B — на 6-й день терапии; B — на 12-й день терапии. I — псориатическая бляшка, II — интактная область.

ных в псориатической бляшке и в интактной области, на каждом из этапов лечения.

Анализируя данные, полученные методами ЛДФ и ВКС (табл. 2), в области псориатического поражения и невовлеченной кожи предплечья, можно отметить, что на первом этапе исследования наблюдалась типичная, описываемая рядом исследователей [8–10, 23–27], картина микроциркуляторных нарушений при псориазе. По данным ВКС отмечалось увеличение плотности капиллярной сети, при этом капилляры в псориатической бляшке по сравнению с интактной тканью были расширены, извиты и удлинены. В зарегистрированном ЛДФ-сигнале наблюдалось статистически значимое повышение показателя микроциркуляции, нутритивного кровотока и амплитуд осцилляций, связанных с сердечными сокращениями. Также о возрастании притока крови в артериальное звено микроциркуляторного русла псориатических бляшек и о включении компенсаторных механизмов можно было судить по высоким показателям амплитуды миогенных осцилляций в псориатическом поражении, указывающих на усиление вазомоций, связанных с внутренней активностью гладкомышечных клеток. Это объясняется тем, что гемодинамика в микроциркуляторном русле, и особенно в ее капиллярном звене, определяется не только внутренними силами кровообращения, но и метаболическими потребностями окружающих капилляры тканей. Рост уровня метаболизма в очаге псориатического воспаления вследствие актив-



**Рис. 5.** Результаты расчета плотности капилляров по результатам исследования методом видеокапилляроскопии (BKC).

a — псориатическая бляшка,  $\delta$  — интактная область; \* — статистическая значимость различий по отношению к первому этапу исследования с вероятностью p < 0.05; \*\* — статистическая значимость различий по отношению ко второму этапу исследования с вероятностью p < 0.05.

ного ангиогенеза вызывает усиленный приток крови в капиллярное русло.

Постепенно на фоне проведения консервативной терапии отмечалась нормализация исследуемых гемодинамических параметров (рис. 3–5). На завершающем этапе наблюдалось статистиче-

**Таблица 2.** Результаты расчета основных гемодинамических показателей ( $M\pm\sigma$ )

3 этап						
нтактная						
ткань						
$.8 \pm 3.3$						
$.1 \pm 1.6$						
$.5 \pm 1.9$						
$.2 \pm 0.1$						
$.2 \pm 0.1$						
$.2 \pm 0.1$						
$.1 \pm 0.06$						
$0.3 \pm 0.1$						
Результаты исследования методом ВКС						
$42 \pm 5$						

*Примечание*: ЛДФ — лазерная допплеровская флоуметрия, ВКС — видеокапилляроскопия; \* — статистическая значимость различий значений показателей, измеренных в псориатической бляшке по отношению к интактной области с вероятностью p < 0.05.

ски значимое снижение среднего числа визуализируемых поверхностных капиллярных петель в псориатическом поражении. Аналогичная картина наблюдалась и в интактной ткани, однако статистически значимых различий здесь выявлено не было. Также отмечалось уменьшение показателей микроциркуляции крови, нутритивного кровотока и увеличение значения показателя шунтирования в псориатической бляшке, что указывает на перераспределение кровотока в сторону шунтовой составляющей и уменьшение капиллярной перфузии, и может косвенно свидетельствовать о снижении воспалительного процесса вследствие правильно подобранного курса лечения. Также на завершающем этапе исследования в псориатическом поражении отмечалось статистически значимое снижение амплитуд эндотелиальных, миогенных и сердечных осцилляций. Доминирование эндотелиальных ритмов наряду с миогенными и сердечными является признаком микроциркуляторных нарушений при псориазе [25], поэтому по статистически значимому снижению комплекса указанных осцилляций в динамике лечения псориаза можно также судить о положительном эффекте применявшейся медикаментозной и инструментальной терапии. В интактной ткани наблюдалась тенденция к снижению перфузии крови и амплитуд всех осцилляций кровотока к третьему этапу исследования, однако статистически это не было подтверждено.

Следует отметить, что особенность динамики показателя микроциркуляции, которая была обнаружена на втором этапе исследования, требует более детального изучения в дальнейших исследованиях. На 6-й день лечения наблюдалась тенденция к увеличению показателя микроциркуляции крови в интактной ткани, по сравнению с показателями до начала лечения, что, скорее всего, было связано преимущественно с влиянием сердечных осцилляций. Это может быть обусловлено реакцией организма пациентов на проводимое местное лечение, а также метаболическими процессами, протекающими в окружающих капилляры тканях, что требует более глубокого изучения с применением функциональных проб.

У всех участников исследования в процессе лечения в большей или меньшей степени наблюдалась положительная динамика основных микрогемодинамических параметров крови, что также согласовывалось с улучшением состояния кожных покровов и других клинических проявлений данного заболевания (таких как, например, зуд и шелушение).

Использование методов ЛСКВ, ЛДФ и ВКС по отдельности или совместно может иметь важное клиническое применение в области диагностики микроциркуляторных нарушений у паци-

ентов с псориазом. Метод ЛСКВ имеет достаточно большие перспективы применения в дерматологии. Так, в общую статистику не вошел пример пациентки, у которой на втором этапе исследования при отсутствии видимых ухудшений были выявлены области усиленного кровообращения, в которых измеренная методом ЛДФ перфузия тоже показала тенденцию к росту. На основе этой информации врач-дерматолог скорректировал лечение, однако по субъективным причинам пациент не продолжил обследование оптическими методами диагностики. При анализе полученных данных выявили, что часть зарегистрированных снимков ЛСКВ (в том числе снимок руки представленного пациента во второй день исследования) имели неравномерную засветку изображения, поэтому для внедрения в клиническую практику методология исследования требует дальнейшей доработки. Анализ совокупности данных сигналов ЛДФ и изображений ВКС в ходе проведенных исследований позволил выявить микроциркуляторные нарушения как у пациентов с большим стажем заболевания, так и у пациентов с длительностью заболевания 1.5 года. Кроме этого, было подтверждено, что предложенный комплексный подход к диагностике микроциркуляторных нарушений позволяет оценивать эффективность проводимой медикаментозной и инструментальной терапии пациентов с псориазом, о чем также свидетельствуют результаты проведенных исследований.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изменения микроциркуляции при псориазе являются одним из ведущих факторов в патогенезе этого заболевания. Проведенные ранее исследования позволяют предположить, что сосудистые изменения в коже возникают задолго до клинических проявлений заболевания. Псориаз является системным заболеванием, сочетающимся с характерными изменениями в пораженных участках кожи, при этом, вероятнее всего, начало кожных повреждений возникает из дермы и кровеносных сосудов, а затем вторично провоцирует гиперпролиферацию эпидермиса. Направленная на улучшение общего состояния микроциркуляции и уменьшение воспаления терапия способствует нормализации состояния микроциркуляторно-тканевых систем, что подтверждается положительной динамикой в общем состоянии больного и гемодинамических параметров в псориатических высыпаниях.

Данные проведенного исследования свидетельствуют о высокой диагностической возможности предложенного комплексного подхода обнаружения микроциркуляторных нарушений у больных псориазом. Методы ЛСКВ, ЛДФ и ВКС дают возможность проанализировать простран-

ственное распределение перфузии, выявить области с нарушением микроциркуляции и изучить механизмы, лежащие в основе этих нарушений с помощью исследования регуляции кровотока в микрососудах, оценки нутритивного кровотока и особенностей распределения капилляров в бляшке и интактной области на различных стадиях лечения заболевания.

У пациентов с псориазом перед проведением консервативной терапии в псориатических бляшках выявлено увеличение плотности капиллярной сети и перфузии в псориатической бляшке в сравнении с интактной тканью, при этом в этих областях отмечалось доминирование миогенных и сердечных колебаний и увеличение нутритивного кровотока. Описанные изменения в микроциркуляторной гемодинамике псориатических бляшек обусловлены активными воспалительными процессами в них. Под влиянием лечения отмечена нормализация микроциркуляции в очагах поражения кожи и статистически значимое снижение указанных гемодинамических параметров, измеренных в бляшке.

Введение в клиническую практику врача-дерматолога данного подхода может позволить не только оценить эффективность применяемого консервативного лечения, но также своевременно корректировать медикаментозную и инструментальную терапию, выявлять заболевания на ранних стадиях (еще до клинического проявления первых признаков), предотвращать возникновение осложнений (в том числе псориатического артрита), что существенно повысит эффективность применяемого лечения, снизит экономические и временные затраты пациента на лечение, как следствие, повысит качество его жизни.

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 Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева (протокол № 10 от 16.11.2018 г.) (Орел).

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

**Финансирование работы**. Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-32-50007.

**Благодарности.** В.В. Дремин выражает благодарность Программе Европейского Союза по развитию научных исследований и технологий "Горизонт 2020" в рамках грантового соглашения № 839888.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eberle F.C., Brück J., Holstein J. et al. Recent advances in understanding psoriasis // F1000 Research. 2016. V. 5. P. 770.
- 2. *Micali G., Lacarrubba F., Musumeci M.L. et al.* Cutaneous vascular patterns in psoriasis // Int. J. Dermatol. 2010. V. 49. № 3. P. 249.
- 3. *Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K.* Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis // Int. J. Exp. Pathol. 2009. V. 90. № 3. P. 232.
- 4. Zgraggen S., Ochsenbein A.M., Detmar M. An important role of blood and lymphatic vessels in inflammation and allergy // J. Allergy. 2013. V. 2013. P. 672381.
- 5. De Angelis R., Bugatti L., Del Medico P. et al. Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque // Dermatology. 2002. V. 204. № 3. P. 236.
- 6. Braverman I.M., Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis // J. Invest. Dermatol. 1982. V. 78. № 1. P. 12.
- 7. *Golińska J., Sar-Pomian M., Rudnicka L.* Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails—a systematic review // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2019. V. 33. № 4. P. 648.
- 8. *Hern S., Stanton A.W.B., Mellor R.H. et al.* Blood flow in psoriatic plaques before and after selective treatment of the superficial capillaries // Br. J. Dermatol. 2005. V. 152. № 1. P. 60.
- 9. *Потапова Е.В., Филина М.А., Козлов И.О. и др.* Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17. № 3. С. 58.
- Hern S., Mortimer P.S. In vivo quantification of microvessels in clinically uninvolved psoriatic skin and in normal skin // Br. J. Dermatol. 2007. V. 156. № 6. P. 1224.
- 11. Zherebtsova A.I., Dremin V.V., Makovik I.N. et al. Multimodal optical diagnostics of the microhaemodynamics in upper and lower limbs // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 416.
- 12. *Yun S.H.*, *Kwok S.J.J.* Light in diagnosis, therapy and surgery // Nat. Biomed. Eng. 2017. V. 1. № 1. P. 0008.
- 13. *Tuchin V.V.* Handbook of optical biomedical diagnostics. V. 2: Methods. USA: SPIE, 2016. 688 p.
- 14. *Tkaczyk E.* Innovations and developments in dermatologic non-invasive optical imaging and potential clinical applications // Acta Derm. Venereol. 2017. Suppl 218. P. 5.
- 15. *Grajdeanu I.-A., Statescu L., Vata D. et al.* Imaging techniques in the diagnosis and monitoring of psoriasis // Exp. Ther. Med. 2019. V. 18. № 6. P. 4974.
- 16. Lacarrubba F., Pellacani G., Gurgone S. et al. Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic response in plaque psoriasis: a review // Int. J. Dermatol. 2015. V. 54. № 6. P. 626.

- 17. *Briers J.D.* Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging // Physiol. Meas. 2001. V. 22. № 4. P. R35.
- 18. *Boas D.A.*, *Dunn A.K.* Laser speckle contrast imaging in biomedical optics // J. Biomed. Opt. 2010. V. 15. № 1. P. 011109.
- 19. *Крупаткин А.И.*, *Сидоров В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013. 496 с.
- 20. *Dremin V.V., Kozlov I.O., Volkov M.V. et al.* Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods // J. Biophotonics. 2019. V. 12, № 6, P. e201800317.
- 21. Потапова Е.В., Серегина Е.С., Дремин В.В. и др. Лазерная спекл-контрастная визуализация микроциркуляции крови в тканях поджелудочной железы при лапароскопических вмешательствах // Квант. электроника. 2020. Т. 50. № 1. С. 33. *Potapova E.V., Seryogina E.S., Dremin V.V. et al.* Laser speckle contrast imaging of blood microcirculation in pancreatic tissues during laparoscopic interventions // Quantum Electron. 2020. V. 50. № 1. P. 33.

- 22. Dunaev A.V., Sidorov V.V., Krupatkin A.I. et al. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms // Physiol. Meas. 2014. V. 35. № 4. P. 607.
- 23. Rosina P., Zamperetti M.R., Giovannini A., Girolomoni G. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp // Dermatology. 2007. V. 214. № 1. P. 21.
- 24. Rosina P., Giovannini A., Gisondi P., Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy // Ski. Res. Technol. 2009. V. 15. № 2. P. 135.
- 25. *Адырхаева Д.А.*, *Натарова Э.В.*, *Рюмкина Н.А.* Особенности показателей лазерной допплеровской флоуметрии при псориазе // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. XIV. № 1. С. 120.
- 26. Hendriks A.G.M., Steenbergen W., Hondebrink E. et al. Whole field laser Doppler imaging of the microcirculation in psoriasis and clinically unaffected skin // J. Dermatolog. Treat. 2014. V. 25. № 1. P. 18.
- Dremin V.V., Filina M.A., Zharkikh E.V. et al. Peculiarities of local blood microcirculation in patients with psoriasis / Proc. SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI (17 May 2018). 2018. V. 10685. P. 1068532.

## Multiparameter Approach to Assess the Cutaneous Microcirculation of Dermatological Patients (The Example of Psoriasis)

E. V. Potapova<sup>a,\*</sup>, M. A. Mikhailova<sup>a,b</sup>, A. K. Koroleva<sup>a</sup>, D. D. Stavtsev<sup>a</sup>, V. V. Dremin<sup>a,c</sup>, A. V. Dunaev<sup>a</sup>, N. Yu. Yakushkina<sup>a,d</sup>, A. I. Krupatkin<sup>e</sup>, N. B. Margaryants<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

<sup>b</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>c</sup>Aston University, Birmingham, UK

<sup>d</sup>Orel Regional Dermatovenerologic Dispensary, Orel, Russia

<sup>e</sup>National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorova, Moscow, Russia

fITMO University, St. Petersburg, Russia

\*E-mail: potapova ev ogu@mail.ru

In the work there was described a multiparameter approach to assess the state of cutaneous microcirculation of dermatological patients (the example of psoriasis). The multiparameter diagnostic approach consisted of three-step sequential measurements carried using laser speckle contrast imaging (LSCI), laser Doppler flow-metry (LDF) and videocapillaroscopy (VCS). Experimental studies were conducted the dynamics of hemodynamic changes during conservative therapy. The complex application of optical non-invasive diagnostic methods was allowed to detect microvascular changes during treatment which can be used as the basis for evaluation of effectiveness of the therapy. It was revealed that microcirculatory disorders observed before the start of treatment in the field of psoriatic plaques (the increase of the capillary density, the perfusion, the nutritive blood flow and the amplitudes of miogenic and heart oscillations) are normalized under the effects of therapy, it can used as the basis for evaluation of effectiveness of the therapy. The proposed approach can be used to detect microcirculatory disorders at the preclinical stage of the psoriasis, as well as developing and testing new pharmacological means for its treatment.

Keywords: non-invasive diagnostics, laser Doppler flowmetry, laser speckle contrast imaging, videocapillaroscopy, blood microcirculation, psoriasis.

УДК 57.048:[612.1+612.821]

#### ВЛИЯНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ НАГРУЗКИ И СЕЗОННОГО ФАКТОРА НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

© 2021 г. Н. Б. Панкова<sup>1, \*</sup>, И. Б. Алчинова<sup>1</sup>, О. И. Ковалёва<sup>1</sup>, М. А. Лебедева<sup>1</sup>, Н. Н. Хлебникова<sup>1</sup>, А. Б. Черепов<sup>1</sup>, Л. А. Носкин<sup>2</sup>, М. Ю. Карганов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва. Россия

<sup>2</sup>ФГБУ "Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова" Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: nbpankova@gmail.com Поступила в редакцию 09.02.2021 г. После доработки 17.03.2021 г. Принята к публикации 22.03.2021 г.

Целью данного исследования был анализ показателей сердечно-сосудистой системы, включая показатели вариабельности сердечного ритма (СР) и артериального давления (АД), у учащихся начальной школы с разным уровнем компьютерной нагрузки. В работу включены результаты 4084 учащихся 1-4-х классов (в возрасте 7-12 лет) из 66 различных образовательных организаций Москвы. Объем урочной и внешкольной компьютерной нагрузки оценивали учителя, на основании требований СанПиН: 0 баллов – нет нагрузки, 1 балл – соответствие гигиеническим нормативам. 2 балла – двукратное и более превышение требований. Физиологические обследования проведены методом спироартериокардиоритмографии в надетой спирометрической маске, что соответствует условиям функциональной нагрузочной пробы (мягкая гиперкапния/гипоксия). Тестирования проходили весной и осенью (независимые выборки). Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев. Выявлено, что внедрение компьютерных технологий в образовательную среду в урочное время в пределах гигиенических нормативов сопровождается повышением в границах нормы величины систолического АД у девочек в конце 2-го и 4-го классов, у мальчиков – в начале и в конце 4-го класса. Превышение гигоиенических нормативов в 2 и более раза не оказывает дополнительного влияния на уровень АД, однако провоцирует сдвиги в функционировании систем автономной регуляции. Более чувствительными к влиянию данного средового фактора оказались мальчики. У них меняется паттерн сезонной изменчивости общей мощности спектра вариабельности СР (ТР) на противоположный, по сравнению с таковым у детей, не исполь-В 4-м классе данный процесс сопровождается повышением величины чувствительности спонтанного артериального барорефлекса и снижением относительной мощности диапазона LF в спектре вариабельности систолического АД. Описанные сдвиги, по нашему мнению, отражают развитие адаптивного ответа в организме детей в ответ на изменение образовательной среды.

*Ключевые слова:* артериальное давление, вариабельность сердечного ритма, сезонная вариабельность, дети, начальная школа, компьютерная нагрузка, гигиенические нормативы.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060096

В оценке функционального состояния организма человека в период роста и развития ведущая роль принадлежит изучению состояния регуляторных систем — нервной (автономной нервной системы) и гуморальной (нейроэндокринной системы) [1]. Среди неинвазивных методов такой оценки не теряет актуальности непрерывная регистрация параметров сердечного ритма (СР) длительностью несколько минут, с последующим

анализом их вариабельности по алгоритмам спектрального, геометрического и статистического анализа [2]. В детских коллективах метод оценки вариабельности СР весьма эффективен при изучении влияния на растущий организм факторов образовательной среды. В первую очередь это относится к гиподинамии [3—5], а также к внедряемым в последние годы цифровым образовательным технологиям [6, 7].

Естественно, что компьютеризация и информатизация образовательной среды, перешедшие в настоящее время в стадию тотальной цифровизации, усиливают гиподинамию у детей школьного возраста [8]. Это особенно ярко проявилось в период вынужденного дистанционного обучения в связи с COVID-19, когда время, проводимое школьниками за компьютерами, увеличилось до 3 раз [9, 10]. И, хотя непосредственного негативного влияния общения с компьютерами и различными гаджетами на сердечно-сосудистую систему не описано [11], возрастание в структуре поведения детей доли сидящего образа жизни повышает риск развития кардио-метаболического синдрома [12, 13]. Кроме того, известно, что у детей и подростков низкий уровень двигательной активности негативно сказывается на эффективности автономной регуляции сердечно-сосудистой системы [3-5], а также ослабляет их циркадную вариабельность [14].

Авторы настоящей статьи проводят многолетние мониторинговые исследования показателей сердечно-сосудистой системы детей и подростков, включая анализ вариабельности СР и артериального давления (АД) методом спироартериокардиоритмографии (САКР) [15]. Было обнаружено, что с 2002–2003 по 2014 гг. по этим показателям у первоклассников г. Москвы произошли значимые изменения [16]: в спектре вариабельности СР отмечено возрастание мощности диапазона LF, с соответствующим возрастанием индекса LF/HF. Проведенная одновременно прямая (при измерении в дыхательном цикле) и непрямая (по α-индексу) оценка величины чувствительности спонтанного артериального барорефлекса не выявила динамики данного показателя [16]. Кроме того, обнаружено, что такие показатели, как систолическое АД (АДсист.) и отношение LF/HF в спектре вариабельности СР, обладают сезонной изменчивостью [17]. На выборках 2004—2007 гг. учащихся начальной и основной школы, а также взрослых людей при оценке динамики этих показателей (степени изменения за полугодие от весны к осени, или от осени к весне) выявлено снижение за учебный год АДсист. и возрастание LF/HF. Однако в 2016—2019 гг. в выборке учащихся начальной школы динамические процессы изменили знак на противоположный: возрастание за учебный год (осень-весна) АДсист. и снижение *LF/HF* (со 2-го по 5-й класс) [17].

Таким образом, обнаружили существенные изменения в показателях сердечно-сосудистой системы (включая показатели их вариабельности, отражающие состояние регуляторных систем) у учащихся начальной школы, произошедшие за последние годы, и высказали предположение о связи таких изменений с компьютеризацией образования. Целью настоящего исследования стала проверка данной гипотезы — анализ показате-

лей сердечно-сосудистой системы (включая показатели вариабельности СР и АД) у учащихся начальной школы с разным уровнем компьютерной нагрузки. Мониторинг проводился в 2006— 2011 гг., на первых этапах компьютеризации образования, когда еще не все школы использовали новые технологии в образовательном процессе. Обследования проведены методом САКР, с тестированиями весной и осенью (независимые выборки).

#### МЕТОДИКА

В исследовании использовали данные, полученные в образовательных организациях г. Москвы в рамках программы "Здоровье школьника" Департамента образования г. Москвы (2006—2011 гг.). Всего в работу были включены результаты 4084 учащихся 1—4-х классов (в возрасте 7—12 лет) из 66 различных образовательных организаций, без подтвержденной патологии сердечнососудистой системы и без выявленных в исследовании нарушений СР.

Метод САКР (производитель приборного комплекса с программным обеспечением ООО "ИН-ТОКС", Россия) позволяет проводить одновременную непрерывную регистрацию ЭКГ в 1-м стандартном отведении (с последующей оценкой вариабельности СР), пальцевого АД методом фотоплетизмографии (с последующей оценкой вариабельности систолического и диастолического A I - A Iсист. и A Iдиаст.), а также показателей дыхания с использованием ультразвукового датчика регистрации воздушного потока (при надетой спирометрической маске). Помимо спектральных показателей вариабельности СР и АД (общая мощность спектра ТР, абсолютная и относительная мощность стандартных диапазонов HF, LF и VLF), происходит регистрация максимальных, минимальных и средних величин. Кроме того, возможна оценка расчетных индексов на основе спектральных показателей вариабельности (LF/HF спектра CP, индекс централизации = =(VLF+LF)/HF спектра CP,  $\alpha$ -индекс =(LF(CP)/HF) $LF(A \Pi c)^{1/2}$ ), а также статистических и геометрических показателей вариабельности. Отдельными опциями предусмотрена оценка величины чувствительности спонтанного артериального барорефлекса (при прямом измерении в дыхательном цикле) и показателей сердечной производительности.

Все исследования проводили в первой половине дня, в положении сидя. Длительность регистрации составляла 2 мин, что исключает возможность корректной оценки и анализа диапазонов VLF в спектрах вариабельности CP и AJ.

Тестирование проводили в надетой спирометрической маске, с произвольным дыханием. Ра-

Таблица 1. Численность выборок детей в разных точках тестирования

Точка тестирования		0 ба.	0 баллов 1 балл		алл 2 балла		алла
	n	абс.	%	абс.	%	абс.	%
			Девочки				
1-1	513	94	18.3	403	78.6	16	3.1
1-2	310	55	17.7	242	78.1	13	4.2
2-1	208	78	37.5	122	58.7	8	3.8
2-2	129	68	52.7	52	40.3	9	7.0
3-1	332	121	36.4	204	61.4	7	2.1
3-2	369	174	47.2	180	48.8	15	4.1
4-1	392	126	32.1	260	66.3	6	1.5
4-2	350	135	38.6	205	58.6	10	2.9
Всего	2603	851		1668		84	
l		1	и Мальчик	и И	1		I
1-1	510	99	19.4	395	77.5	16	3.1
1-2	321	69	21.5	239	74.5	13	4.0
2-1	96	21	21.9	67	69.8	8	8.3
2-2	103	48	46.6	49	47.6	6	5.8
3-1	166	15	9.0	141	84.9	10	6.0
3-2	129	47	36.4	71	55.0	11	8.5
4-1	109	14	12.8	90	82.6	5	4.6
4-2	47	20	42.6	22	46.8	5	10.6
Всего	1481	333		1074		74	

*Примечание*: обозначения точек: первая цифра обозначает класс (от 1 до 4), вторая — сезон (1 - осень, 2 - весна).

нее выяснили, что регистрация в таких условиях не безразлична для испытуемых [15], а прямые измерения состава вдыхаемого и выдыхаемого воздуха подтвердили, что надетая маска моделирует состояние мягкой смешанной гипоксии и гиперкапнии [18]. Регистрацию использовали в надетой спирометрической маске в качестве функциональной нагрузочной пробы [19].

Объем школьной компьютерной нагрузки оценивали учителя, на основании действовавших во время проведения обследований гигиенических правил и нормативов (СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03, http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_42836/). Ранжирование компьютерной нагрузки проводили в баллах: 0 баллов — нет нагрузки, 1 балл — соответствие требованиям СанПиН (15 мин в день, только на одном уроке), 2 балла — двукратное (и выше) превышение требований. Внешкольные компьютерные нагрузки также оценивали учителя, на основании анкетирования родителей, по тому же принципу.

Обследования проводили дважды в год (октябрь, март—апрель), точки тестирования обозначены двумя цифрами: первая обозначает класс (от 1 до 4), вторая — сезон (1 — осень, 2 — весна). Все выборки были независимыми. Численность и

общая характеристика выборок представлена в табл. 1.

Проверку нормальности распределения полученных массивов данных проводили по алгоритму Шапиро-Уилка, который позволяет работать с выборками объемом до 3000 участников (пакет Statistica 7.0). По результатам проверки последующую статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев. Межгрупповые различия оценивали с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса (множественные сравнения) или U-критерия Манна-Уитни (попарные сравнения), связи между показателями – на основании коэффициента корреляции Спирмена. Данные в таблицах и на рисунках представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные в целом были близки к нормативным медицинским величинам (по частоте сердечных сокращений, АД, показателям сердечной производительности) и к данным других исследователей (по показателям вариабель-

ности СР – с учетом условий тестирования в надетой спирометрической маске) в соответствующих половозрастных выборках [20]. Не удалось обнаружить статистически значимых межгрупповых различий по параметрам дыхания (дыхательный объем, частота дыхания), сердечной производительности (ударный и минутный объемы крови), величины чувствительности спонтанного артериального барорефлекса (при прямом измерении в дыхательном цикле), а также статистическим и геометрическим показателям вариабельности СР. Как было выявлено при дальнейшем анализе, для достижения поставленной в работе цели наиболее информативными оказались показатели АДсист., и параметры, отражающие активность автономной регуляции АД (относительная мощность диапазона LF в спектре вариабельности АДсист.) и СР (ТР и α-индекс, характеризующий чувствительность спонтанного артериального барорефлекса [21]): только по этим показателям выявили статистически значимые межгрупповые различия. Кроме того, обращали внимание на величину LF/HF в спектре вариабельности СР, которую интерпретируют как показатель автономного баланса [2, 20], обладающую сезонной изменчивостью [17]. Усредненные величины этих показателей приведены в табл. 2.

В текущем исследовании, несмотря на анализ независимых выборок, выявлена сезонная изменчивость АДсист. в виде снижения данного показателя за учебный год: у девочек — на интервале от точки тестирования 1-1 до точки 2-1, у мальчиков — от точки 1-1 до точки 4-1. Это совпадает с динамикой, описанной нами ранее в 2004—2007 гг. в разных возрастных группах. Для остальных показателей сезонная вариабельность статистически не подтверждена, что естественно, поскольку индивидуальная изменчивость измеряемых параметров (не только в сердечно-сосудистой системе) обычно достаточно велика и маскирует сезонные изменения при анализе усредненных величин независимых выборок. Именно поэтому для обнаружения сезонной вариабельности оптимально использовать повторные измерения одной и той же выборки с анализом "дельты" показателей [17, 22].

Расчет коэффициентов корреляции показал наличие связи между отобранными для детального анализа показателями и уровнем школьной компьютерной нагрузки, но не внешкольными нагрузками (табл. 3). По данным табл. 3 видно, что существует прямая корреляция между уровнем АДсист. и продолжительностью школьной компьютерной нагрузки: у девочек — в конце 1-го (точка 1-2), 2-го (2-2) и 4-го (4-2) классов и в начале 3-го (3-1) класса, у мальчиков — в 4-м классе (точки 4-1 и 4-2).

Более высокие величины АДсист. среди школьников, использующих компьютеры в шко-

ле в рамках гигиенических нормативов, по сравнению с теми, кто обходится без них (различия между группами 0 баллов и 1 балл), обнаружены у девочек на точках тестирования 2-2 и 4-2, у мальчиков — в точке 4-1 (рис. 1). При повышении уровня компьютерной нагрузки до 2 баллов отмечены более низкие, по сравнению с группами 0 и 1, величины АДсист. у девочек в начале 2-го класса (точка 2-1) и, наоборот, более высокие — у мальчиков в начале 4-го класса (точка 4-1).

Единственный показатель, у которого распределение в точках 4-1 и 4-2 у мальчиков было нормальным — АДсист. Поэтому провели расчет в этих точках по данному показателю у мальчиков еще и по параметрическому алгоритму ANOVA. В точке 4-1: F(2, 106) = 3.2010, p = 0.039. Различия средних по критерию Тьюки: 0-1-0.039, 0-2-0.235. Мощность критерия ANOVA для 3 групп, с рассчитанной величиной RMSSE = 14.17, при выявленных средних величинах АДсист., составила 1.000, даже допустив, что все 3 группы имели размер не более n = 5. При попарном сравнении по критерию Стьюдента: 0-1  $\beta = 1-0.773 = 0.227$ ,  $t = 2.466 \ df = 102, \ p = 0.0153; \ 0-2 \ \beta = 1-0.391 = 0.0153$ = 0.609, t = 1.995  $d\hat{f} = 17$ , p = 0.0623. В точке 4-2: F(2, 44) = 4.4748, p = 0.017. Различия средних по критерию Тьюки: 0-1-0.020, 0-2-0.144. Мощность критерия для 3 групп, с рассчитанной величиной RMSSE = 10.02, при выявленных средних величинах АДсист., составила 1.000, даже допустив, что все 3 группы имели размер не более n = 5. При попарном сравнении по критерию Стьюдента: 0-1  $\beta = 1-0.984 = 0.016 \ t = 2.689$  $df = 40, p = 0.0104; 0-2 \beta = 1-0.819 = 0.181 t = 1.732$ df = 23, p = 0.0966.

Таким образом, у мальчиков на точках тестирования 4-1 и 4-2 средние величины АДсист. в выборках детей с компьютерной нагрузкой в пределах гигиенических нормативов (группа 1) были выше, чем в группах без нагрузки (0). В группах детей с высокой компьютерной нагрузкой (2) на обеих точках тестирования выявлена тенденция к отличию показателей от группы 0, которая не достигла уровня статистической значимости. Однако высокая вероятность ошибки второго рода позволяет предположить, что данная проблема может быть снята при увеличении выборки в группе 2.

Наши национальные гигиенические нормативы являются более жесткими по сравнению с таковыми в зарубежных странах [23], а величины компьютерной нагрузки в 2 балла в текущем исследовании сопоставимы со "средними" в близких по теме работах [24]. Тем не менее, можно сравнить наши данные с результатами других исследовательских групп. На сегодняшний день нет убедительных доказательств негативного влияния компьютерных нагрузок как таковых на базо-

**Таблица 2.** Показатели сердечно-сосудистой системы (в виде медианы и межквартильного размаха) у детей в разных точках тестирования

Точка тестировани:	я Девочки	Мальчики
	АДсист., мм рт. ст.	
-1	101.0 [93.5; 106.6]	100.2 [92.3; 107.0]
-2	96.9 [90.6; 103.6]#	97.8 [91.0; 104.1]#
-1	102.1 [95.5; 110.8]#	106.4 [97.0; 116.9] <sup>#, *</sup>
-2	102.5 [86.7; 120.0]#	100.3 [89.3; 111.5]#
-1	103.6 [96.5; 112.5]#	104.8 [97.0; 116.9]#
-2	108.6 [97.3; 117.4]#	100.2 [90.7; 109.7]*,*
-1	106.6 [97.0; 116.1]	108.8 [100.1; 117.4]#
-2	108.9 [99.7; 117.6]#	109.8 [92.3; 115.7]
Относит	тельная мощность диапазона $\mathit{LF}$ в спектре мощ	ности АДсист., %
-1	22.9 [17.3; 29.4]	23.0 [17.4; 31.3]
-2	24.4 [18.1; 31.2]	26.5 [19.1; 32.9]*,*
-1	21.4 [13.4; 28.7]#	22.8 [18.0; 33.3]
-2	21.5 [15.3; 30.3]	22.9 [15.3; 34.6]*
-1	19.6 [13.2; 28.7]#	23.6 [15.4; 30.0]*
-2	22.1 [16.0; 30.0]#	24.1 [17.4; 32.2]
-1	22.8 [15.6; 30.6]	23.2 [17.0; 32.1]
-2	22.2 [15.9; 31.5]	23.6 [17.1; 31.6]
	α-индекс, мс/мм рт. ст.	
-1	8.46 [5.80; 12.58]	8.59 [5.87; 12.27]
-2	8.24 [6.30; 12.42]	8.70 [6.21; 12.74]
-1	10.10 [7.06; 15.76]*	9.17 [6.61; 13.97]
-2	11.37 [7.62; 15.20]	11.57 [6.78; 16.87]#
-1	10.19 [6.89; 14.97]	11.27 [7.32; 15.59]
-2	10.95 [7.45; 15.74]	10.04 [6.35; 14.34]
-1	11.06 [7.53; 16.29]	11.02 [7.86; 15.42]#
-2	9.61 [6.60; 14.40]	12.81 [7.40; 16.01]
	Общая мощность спектра вариабельности СР	$(TP)$ , $mc^2$
-1	3774 [2168; 6650]	3382 [1781; 6384]
-2	4399 [2181; 7275]#	3708 [1860; 7246]
-1	3855 [2223; 7524]	3050 [1503; 6933]
-2	4080 [2203; 6209]	3807 [2017; 7639]
·1	3367 [1890; 6257]#	3065 [1582; 7418]
-2	3800 [2163; 7750]#	3137 [1636; 7034]*
-1	3816 [2035; 7486]	4008 [2299; 6677]
-2	3924 [2157; 6996]	4396 [2064; 7645]
	Отношение $LF/HF$ спектра вариабельност	
-1	0.59 [0.33; 1.04]	0.67 [0.36; 1.14]*
-2	0.59 [0.35; 1.03]	0.67 [0.39; 1.28]*
-1	0.60 [0.32; 1.09]	0.68 [0.37; 1.22]
-2	0.49 [0.26; 0.84]#	0.64 [0.33; 1.09]*
-1	0.64 [0.35; 1.06]#	0.72 [0.32; 1.51]
-2	0.61 [0.35; 1.06]	0.60 [0.31; 1.02]
-1	0.63 [0.36; 1.15]	0.58 [0.29; 1.03]
2	0.58 [0.33; 1.02]	0.73 [0.34; 1.40]

*Примечание*: обозначения статистической значимости межгрупповых различий (p < 0.05 по критерию Манна-Уитни): \* — отличия от девочек, <sup>#</sup> — отличия от предыдущей точки тестирования.

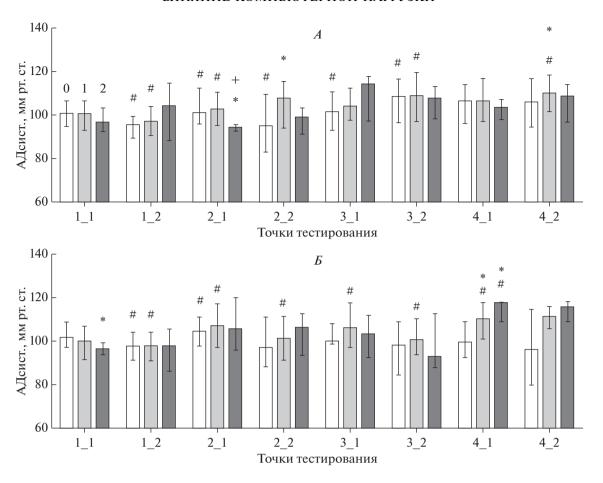
**Таблица 3.** Коэффициенты непараметрической корреляции (Спирмена) между показателями сердечно-сосудистой системы и уровнем школьной компьютерной нагрузки

Точка тестирования	АДсист.	<i>LF%</i> (АДсист.)	α-индекс	TP	LF/HF		
Девочки							
1-1	0.054	0.044	0.060	0.072	0.054		
1-2	0.122	-0.058	0.085	0.004	0.035		
2-1	-0.069	0.139	-0.075	-0.039	-0.010		
2-2	0.262	0.012	-0.193	-0.016	-0.022		
3-1	0.130	0.007	-0.048	-0.076	-0.029		
3-2	0.057	-0.002	0.077	-0.022	0.066		
4-1	0.039	0.082	-0.090	-0.093	-0.065		
4-2	0.152	0.105	0.125	0.081	-0.041		
•		Мальчик	СИ	!	'		
1-1	-0.121	-0.032	0.023	0.056	0.003		
1-2	0.004	0.059	0.032	-0.054	0.085		
2-1	0.019	-0.097	-0.126	-0.063	0.056		
2-2	0.085	0.178	-0.038	0.044	-0.035		
3-1	0.035	0.101	-0.093	-0.144	0.079		
3-2	0.089	0.117	-0.050	-0.061	0.157		
4-1	0.238	0.055	-0.254	-0.222	0.057		
4-2	0.331	-0.469	0.419	0.319	-0.451		

*Примечание*: статистически значимые величины (p < 0.05) выделены жирным шрифтом.

вые показатели сердечно-сосудистой системы [11] и их реактивность при выполнении нагрузочных тестов [7], по крайней мере, среди студентов. Однако показано, что дополнительные информационные (и связанные с работой на компьютере) нагрузки у детей 6-7 лет вызывают существенную активацию автономной регуляции сердечно-сосудистой системы со сдвигом баланса в сторону симпатикотонии [25]. Аналогичные сдвиги описаны другими авторами у мальчиков 9 лет [26] и у учащихся 5-х классов [27]. При высокой компьютерной нагрузке (свыше 2 ч в сумме в школе и дома) у здоровых детей и подростков возрастает риск развития гипертензии [28], которая часто сопровождается клиническими признаками нарушений липидного обмена с переходом в ожирение [29, 30]. Увеличение уровня компьютерной нагрузки до экстремального у детей с развившейся зависимостью от интернета коррелирует с наличием автономной дисфункции (симпатикотонии) центрального генеза [31]. Следовательно, выявленные нами признаки повышения АДсист. при внедрении в образовательную среду компьютерных технологий не противоречат результатам других исследовательских групп, хотя в условиях соблюдения гигиенических нормативов выявляемые сдвиги показателя не выходят за границы половозрастной нормы.

Компьютеризация образовательной среды предъявляет новые требования к организму ребенка [32]. По сути, этот процесс является стрессорным фактором, индуцирующим адаптивный ответ организма детей [33, 34], "след" которого может изменять программу развития мозга ребенка вплоть до морфологических изменений [35]. Обнаружено, что в возрасте 6-7 лет по мере нарастания времени использования компьютеров происходит снижение функциональных возможностей организма детей (по тестам физического развития и их вегетативного обеспечения) [24]. В нашем исследовании повышение АДсист. не выходило за границы нормальных величин даже в группах с высокой компьютерной нагрузкой (2 балла), следовательно, у нас нет оснований утверждать, что использование компьютеров в образовательной среде является фактором риска для здоровья детей. Однако именно в этих группах (2 балла) видны значимые сдвиги ряда показателей, которые отражают развитие адаптивного ответа в организме детей. В частности, к таковым, помимо АДсист., относятся показатели вариабельности СР и АДсист., как корреляты функционального состояния систем автономной регуляции. Так, оказалось, что в конце 4-го класса (точка 4-2) у мальчиков с высокой компьютерной нагрузкой (2 балла), помимо повышения АДсист., была значимо снижена относительная мощность диапазона LF в спектре вариабельности АДсист.



**Рис. 1.** Величины АДсист. (мм рт. ст., данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха) у девочек (A) и мальчиков (B). Точки тестирования: первая цифра — класс, вторая — сезон (1 — осень, 2 — весна). Группы детей: 0 — без компьютерной нагрузки, 1 — с компьютерной нагрузкой в соответствии с гигиеническими требованиями, 2 — с нагрузкой, превышающей норматив в 2 и более раза. Статистическая значимость межгрупповых различий: \* — отличия от группы 0 по H-критерию Краскела—Уоллиса (p < 0.05); + — отличия от группы 1 по H-критерию Краскела—Уоллиса (p < 0.05); + — отличия от группы 1 по 1 по 1 по 1 — критерию Краскела—Уоллиса (10 с 10 с

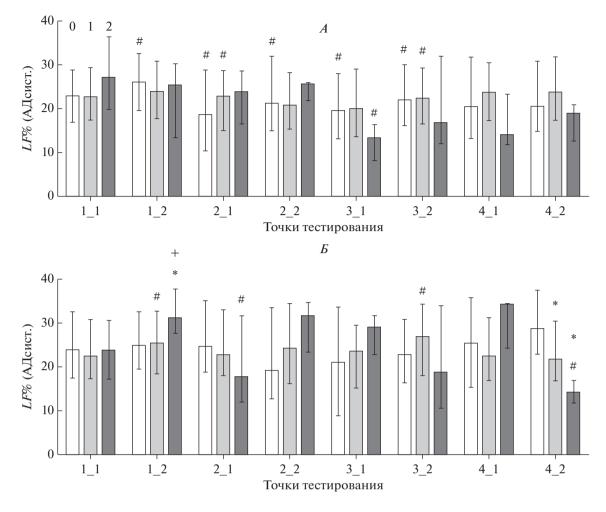
отличия показателя группы от предыдущей точки тестирования по U-критерию Манна-Уитни (p < 0.05).

(рис. 2). Данный показатель обычно интерпретируют как коррелят уровня функциональной активности стволовых центров [36] и барорефлекторной регуляции [2, 20]. В нашем исследовании был использован α-индекс, рассчитывающий величину чувствительности спонтанного артериального барорефлекса на основании спектральных показателей вариабельности СР и АД [21]. Обнаружено, что α-индекс на точке 4-2 в группе детей с высокой компьютерной нагрузкой (2 балла) был повышен как у мальчиков, так и у девочек (рис. 3). Следовательно, есть основания предполагать, что более высокие величины АДсист. могут быть обусловлены недостаточной функциональной активностью симпатической регуляции сосудистого тонуса. Мы не получили аналогичных результатов при анализе спектральных показателей СР, однако направление описанных сдвигов совпадает с динамикой величины LF/HF,

обнаруженной в мониторинговых исследованиях 2016—2019 гг. [17].

Стоит особо отметить, что  $\alpha$ -индекс у мальчиков в 3-м и 4-м классах имел сезонную изменчивость, противоположную по направлению в группах 0 (без компьютерной нагрузки) и 2 (с высокой нагрузкой) (рис. 3).

Сезонная вариабельность АДсист. в виде снижения показателя за учебный год, характерная для всей выборки в целом (табл. 2), воспроизвелась в группах 0 (без компьютерной нагрузки) у девочек в диапазоне точек тестирования 1-1—3-1, у мальчиков — 1-1—2-1. Однако у мальчиков данный тип вариабельности был также обнаружен и в группе 1 (с компьютерной нагрузкой в пределах гигиенических нормативов) в диапазоне 1-1—4-1 (рис. 1). У девочек же в группе 1 выявлена противоположная динамика — более высокие показатели АДсист. в конце 3-го и 4-го учебных годов (точки 3-2 и 4-2). И ни у девочек, ни у мальчиков

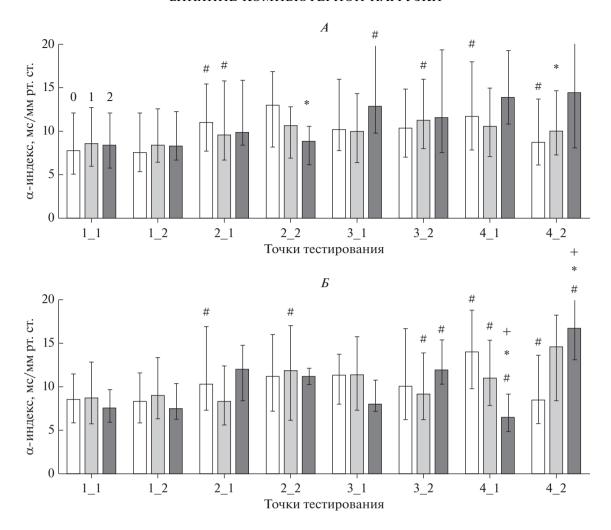


**Рис. 2.** Относительная мощность диапазона LF спектра вариабельности АДсист. (%, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха) у девочек (A) и мальчиков (B). Обозначения см. рис. 1.

не было сезонной вариабельности АДсист. в группе 2 (с высокой компьютерной нагрузкой).

Однако об изменении паттерна сезонной изменчивости показателей автономной регуляции наиболее наглядно свидетельствуют результаты анализа общей мощности спектра вариабельности CP (TP), которую трактуют как суммарный показатель активности регуляторных систем [2, 20]. Мы обнаружили, что у мальчиков, начиная со 2-го класса, сезонная вариабельность величины *TP* противоположна в группах 0 (без компьютерной нагрузки) и 2 (с высокой нагрузкой): в первом случае показатель выше в осенних тестированиях, во втором — наоборот, в весенних (рис. 4). Иными словами, у мальчиков при обучении без компьютеров общий уровень автономной активности к весне снижается, тогда как в условиях высокой компьютерной нагрузки - наоборот, повышается. У девочек в нашем исследовании данный процесс уровня статистической значимости не достиг. Тем не менее, противоположно направленные сезонные колебания величины TP у детей с разным уровнем компьютерной нагрузки могут объяснить описанное нами ранее [17] изменение паттерна сезонной вариабельности показателей сердечно-сосудистой системы от  $2004-2007~\rm K$   $2016-2019~\rm Fr.$  именно компьютеризацией образовательной среды.

Безусловно, дополнительным фактором, индуцирующим сдвиги в работе систем автономной регуляции, включая метаболические сдвиги в сторону анаболизма, является гиподинамия, неизбежно сопровождающая возрастание времени, проводимого ребенком перед монитором компьютера или в других гаджетах [8—10]. Однако в нашем исследовании уровень физической активности не учитывался. Можно констатировать, что в 2006—2011 гг. все образовательные организации г. Москвы работали по единым стандартам, с рекомендуемыми 3 уроками физической культуры в неделю. Специализированных же школ со спор-



**Рис. 3.** Величина  $\alpha$ -индекса (мс/мм рт. ст., данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха) у девочек (*A*) и мальчиков (*Б*). Обозначения см. рис. 1.

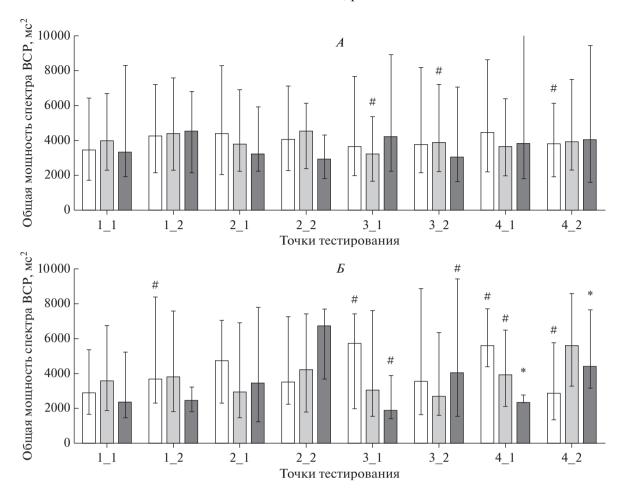
тивным уклоном в настоящем исследовании не было.

Следует отдельно обратить внимание, что выявленные изменения в показателях сердечно-сосудистой системы у учащихся начальной школы с разным уровнем компьютерной нагрузки зарегистрированы в условиях нагрузочной пробы [15]. Обычно такие условия провоцируют манифестацию скрытых (латентных, донозологических) сдвигов.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенное скрининговое исследование выявило значимое влияние компьютеризации образования на показатели сердечно-сосудистой системы у учащихся начальной школы в условиях нагрузочной пробы. Использование компьютеров в образовательной среде (в школе, в урочное время) в пределах гигиенических нормативов

сопровождается повышением в границах нормы величины АДсист. у девочек в конце 2-го и 4-го классов, у мальчиков — в начале и в конце 4-го класса. Превышение гигиенических нормативов в 2 и более раза не оказывает дополнительного влияния на уровень АД, однако провоцирует сдвиги в функционировании систем автономной регуляции. Более чувствительными к влиянию данного средового фактора оказались мальчики. У них паттерн сезонной изменчивости общей мощности спектра вариабельности СР изменяется на противоположный по сравнению с таковым у детей, не использующих компьютеры в школе, с более высокими значениями показателя в весенних обследованиях. В 4-м классе данный процесс сопровождается повышением величины чувствительности спонтанного артериального барорефлекса и снижением относительной мощности диапазона LF в спектре вариабельности АДсист. Описанные сдвиги отражают развитие адаптив-



**Рис. 4.** Общая мощность спектра вариабельности СР (мс $^2$ , данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха) у девочек (A) и мальчиков (B). Обозначения см. рис. 1.

ного ответа в организме детей в ответ на изменение образовательной среды, что, несомненно, имеет позитивную оценку. Кроме того важно, что такие сдвиги не выходят из области нормальных (соответствующих половозрастным нормативам) величин, даже с учетом проведения тестирований в условиях нагрузочной пробы.

Этические нормы. Соответствие протокола исследования международным (включая Хельсинкскую декларацию в редакции 2013 г.) и российским законам о правовых и этических принципах научных исследований с участием человека было подтверждено решением Комитета по этике Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии (Москва), протокол № 1, 22.01.2019.

**Информированное согласие.** Все исследования, в соответствии со статьями 5, 6 и 7 "Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека", проводились только с согласия учащихся и их родителей (или законных представителей).

**Финансирование работы.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-29-14 104 мк "Инструментальная оценка влияния цифровизации образования на физиологический баланс организма".

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *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 the Factorial Structure of the Functional State in Children Aged 9–10 Years // Human Physiology. 2019. V. 45. № 1. P. 30.
- 2. Baevsky R.M., Chernikova A.G. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods // Cardiometry. 2017. № 10. P. 66.

- Oliveira R.S., Barker A.R., Wilkinson K.M. et al. Is Cardiac Autonomic Function Associated with Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Children and Adolescents? A Systematic Review of Cross-Sectional Studies // Int. J. Cardiol. 2017. V. 236. P. 113.
- 4. Braaksma P., Stuive I., Garst R.M.E. et al. Characteristics of Physical Activity Interventions and Effects on Cardiorespiratory Fitness in Children Aged 6–12 years-A Systematic Review // J. Sci. Med. Sport. 2018. V. 21. № 3. P. 296.
- 5. Veijalainen A., Haapala E.A., Väistö J. et al. Associations of Physical Activity, Sedentary Time, and Cardiorespiratory Fitness with Heart Rate Variability in 6- to 9-year-old Children: The PANIC Study // Eur. J. Appl. Physiol. 2019. V. 119. № 11–12. P. 2487.
- 6. Макарова Л.В., Лукьянец Г.Н., Параничева Т.М., Тюрина Е.В. Влияние компьютерной нагрузки на состояние физиологических функций у детей 7—10 лет // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 2. С. 66. Makarova L.V., Lukyanets G.N., Paranicheva Т.М., Tyurina E.V. Effect of computer work on the state of physiological functions in children aged 7 to 10 years // Human Physiology. 2017. V. 43. № 2. P. 177.
- 7. Коурова О.Г., Попова Т.В., Кокорева Е.Г. и др. Эколого-физиологические аспекты компьютерных технологий в образовательном процессе // Экология человека. 2019. № 7. С. 59. Коигоvа О.G., Popova T.V., Kokoreva E.G. et al. [Ecologo-Physiological Aspects of Computer Technologies in Educational Process] // Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2019. № 7. P. 59.
- 8. Carson V., Hunter S., Kuzik N. et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in schoolaged children and youth: an update // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2016. V. 41. № 6. Suppl 3. P. S240.
- 9. *Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И. и др.* Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. № 2. С. 4.
- 10. Xiang M., Zhang Z., Kuwahara K. Impact of COVID-19 pandemic on children and adolescents' lifestyle behavior larger than expected // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. V. 63. № 4. P. 531.
- 11. *Stiglic N., Viner R.M.* Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews // BMJ Open. 2019. V. 3. № 9(1). P. e023191.
- 12. Vanderloo L.M., Keown-Stoneman C.D.G., Sivanesan H. et al. Association of screen time and cardiometabolic risk in school-aged children // Prev. Med. Rep. 2020. V. 20. P. 101183.
- 13. Sivanesan H., Vanderloo L.M., Keown-Stoneman C.D.G. et al. The association between screen time and cardiometabolic risk in young children // Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 2020. V. 17. № 1. P. 41.
- 14. *Miyagi R., Sasawaki Y., Shiotani H.* The Influence of Short-Term Sedentary Behavior on Circadian Rhythm

- of Heart Rate and Heart Rate Variability // Chronobiol. Int. 2019. V. 36. № 3. P. 374.
- 15. *Труханов А.И.*, *Панкова Н.Б.*, *Хлебникова Н.Н.*, *Карганов М.Ю*. Использование метода спироартерио-кардиоритмографии в качестве функциональной пробы для оценки состояния кардио-респираторной системы взрослых и детей // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 5. С. 82. *Trukhanov A.I.*, *Pankova N.B.*, *Khlebnikova N.N.*, *Karganov M.Yu*. The use of spiroarteriocardiorhythmography as a functional test for estimating the state of the

cardiorespiratory system in adults and children // Hu-

man Physiology. 2007. V. 33. № 5. P. 585.

- 16. Панкова Н.Б., Карганов М.Ю. Сравнительный анализ показателей функционального состояния современных московских первоклассников и их сверстников в 2002—2003 годах // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2017. Т. 7. № 1(35). С. 173. Pankova N.B., Karganov M.Yu. Comparative analysis of indicators of the functional state in contemporary moscow first-graders and their peers in 2002—2003 // Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin. 2017. V. 7. № 1. P. 173.
- 17. *Панкова Н.Б., Карганов М.Ю.* Сезонная и секулярная вариабельность индикаторов сердечно-сосудистой системы у детей 7—11 лет // Экология человека. 2020. № 12. С. 37. *Pankova N.B., Karganov M.Yu.* [Seasonal and Secular Variations in Selected Indicators of the Cardiovascular System among 7—11 Years Old Children] // Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2020. № 12. P. 37.
- 18. Панкова Н.Б., Архипова Е.Н., Алчинова И.Б. и др. Сравнительный анализ методов экспресс-оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Вестник восстановительной медицины. 2011. № 6(46). С. 60.
- 19. Панкова Н.Б., Мавренкова П.В., Лебедева М.А., Карганов М.Ю. Показатели вариабельности сердечного ритма и артериального давления у подростков с нервно-психическими нарушениями при выполнении нагрузочных проб // Патогенез. 2020. Т. 18. № 4. С. 64.
- 20. *Shaffer F., Ginsberg J.P.* An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms // Front. Public Health. 2017. V. 5. P. 258.
- 21. Rydlewska A., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L. et al. [Assessment of the functioning of autonomic nervous system in the context of cardiorespiratory reflex control] // Kardiol. Pol. 2010. V. 68. № 8. P. 951.
- 22. Bhutani S., Hanrahan L.P., Vanwormer J., Schoeller D.A. Circannual variation in relative weight of children 5 to 16 years of age // Pediatr. Obes. 2018. V. 13. № 7. P. 399.
- 23. *Gottschalk F.* Impacts of technology use on children: Exploring literature on the brain, cognition and wellbeing // OECD Education Working Papers. 2019. № 195. 45 p.

- 24. Криволанчук И.А., Герасимова Ф.Ф., Чернова М.Б. Функциональное развития детей 6—7 лет с разным уровнем информатизации условий жизнедеятельности // Сибирский педагогический журн. 2020. № 5. С. 121.
- 25. *Криволапчук И.А., Чернова М.Б.* Функциональное состояние школьников при напряженной информационной нагрузке в начальный период адаптации к образовательной среде // Экология человека. 2018. № 9. С. 18.
  - *Krivolapchuk I.A., Chernova M.B.* [Schoolchildren's functional state under intensive information load at the initial adaptation period to educational environment] // Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2018. № 9. P. 18.
- 26. Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Терехов П.А., Быкова И.В. Динамика вариабельности сердечного ритма в течение учебного года у мальчиков 8—9-летнего возраста из разных радиоэкологических мест проживания // Культура физическая и здоровье. 2019. Т. 72. № 4. С. 152.
- 27. Четверик О.Н., Тарасова О.Л., Казин Э.М. Особенности психофизиологической адаптации пятиклассников к различным режимам учебного процесса // Психология. Психофизиология. 2019. Т. 12. № 2. С. 89.
- 28. Wyszyńska J., Podgórska-Bednarz J., Dereń K., Mazur A. The Relationship between Physical Activity and Screen Time with the Risk of Hypertension in Children and Adolescents with Intellectual Disability // Biomed. Res. Int. 2017. V. 2017. P. 1940602.
- 29. Heshmat R., Qorbani M., Babaki A.E.S. et al. Joint Association of Screen Time and Physical Activity with Cardiometabolic Risk Factors in a National Sample of Iranian Adolescents: The CASPIANIII Study // PLoS One. 2016. V. 11. № 5. P. e0154502.

- 30. Norman G.J., Carlson J.A., Patrick K. et al. Sedentary Behavior and Cardiometabolic Health Associations in Obese 11-13-Year Olds // Child Obes. 2017. V. 13. № 5. P. 425.
- 31. *Lin P.-C., Kuo S.-Y., Lee P.-H. et al.* Effects of Internet Addiction on Heart Rate Variability in School-Aged Children // J. Cardiovasc. Nurs. 2014. V. 29. № 6. P. 493.
- 32. Байгужин П.А., Шибкова Д.З., Айзман Р.И. Факторы, влияющие на психофизиологические процессы восприятия информации в условиях информатизации образовательной среды // Science for Education Today. 2019. Т. 9. № 5. С. 48. Baiguzhin P.A., Shibkova D.Z., Aizman R.I. Factors affecting the psychophysiological processes of perception of information in the conditions of informatization of the educational environment // Science for Education Today. 2019. V. 9. № 5. P. 48.
- 33. *Gunnar M.*, *Quevedo K*. The neurobiology of stress and development // Annu. Rev. Psychol. 2007. V. 58. № 1. P. 145.
- 34. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes // Annu. Rev. Psychol. 2021. V. 4. № 72. P. 663.
- 35. *Hoffman E.A., Clark D.B., Orendain N. et al.* Stress exposures, neurodevelopment and health measures in the ABCD study // Neurobiol. Stress. 2019. V. 10. P. 100157.
- 36. Pfurtscheller G., Schwerdtfeger A.R., Rassler B. et al. Verification of a Central Pacemaker in Brain Stem by Phase-Coupling Analysis Between HR Interval- and BOLD-Oscillations in the 0.10–0.15 Hz Frequency Band // Front. Neurosci. 2020. V. 14. P. 922.

# Effects of Screen Time and Seasons on the Cardiovascular System Indicators in Primary Schoolchildren

N. B. Pankova<sup>a</sup>, \*, I. B. Alchinova<sup>a</sup>, O. I. Kovaleva<sup>a</sup>, M. A. Lebedeva<sup>a</sup>, N. N. Khlebnikova<sup>a</sup>, A. B. Cherepov<sup>a</sup>, L. A. Noskin<sup>b</sup>, M. Yu. Karganov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia <sup>b</sup>Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics, St. Petersburg, Russia \*E-mail: nbpankova@gmail.com

The aim of this study was to analyze the indicators of the cardiovascular system, including parameters of heart rate variability (HR) and blood pressure (BP), in primary school students with different computer load (screen time). The work includes the results of 4084 students in grades 1–4 (aged 7–12 years) from 66 different educational institutions in Moscow. The volume of lesson and out-of-school computer load (screen time) was assessed by teachers, based on the requirements of National Hygienic Recommendations: 0 points — no load, 1 point — compliance with hygienic standards, 2 points — twice or more exceeding the requirements. Physiological examinations were carried out by the method of spiroarteriocardiorhythmography wearing a spirometric mask, which corresponds to the conditions of the functional stress test (mild hypercapnia/hypoxia). Testing took place in spring and autumn (independent samples). Statistical data processing was performed using nonparametric criteria. It was revealed that the introduction of computer technologies into the educational environment at school hours within the limits of hygienic standards is accompanied by an increase within the normal range of the systolic BP in girls at the end of the 2nd and 4th grades, in boys — at the beginning and at the end of the 4th grade. Exceeding the hygienic standards by 2 or more times does not have

an additional effect on the BP level, however, it provokes shifts in the functioning of autonomic regulation. Boys were more sensitive to the influence of this environmental factor. Their pattern of seasonal variability of the total power of the spectrum of variability of HR (TP) is reversed compared to that of children who do not use computers at school: TP values become higher in spring surveys. In grade 4, this process is accompanied by an increase in the sensitivity of the spontaneous arterial baroreflex and a decrease in the relative power of the LF range in the spectrum of variability of systolic BP. The described changes, in our opinion, reflect the development of an adaptive response in the body of children in response to a change in the educational environment.

*Keywords:* blood pressure, heart rate variability, seasonal variability, children, primary school, computer load, hygiene standards.

УЛК 616-008+616-891:613.292

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ СТУДЕНТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКИ, ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ

© 2021 г. С. Е. Фоменко<sup>1, \*</sup>, Н. Ф. Кушнерова<sup>1</sup>, В. Г. Спрыгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт имени В.И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток, Россия \*E-mail: fomenko29@mail.ru

"E-mail: jomenko29@mail.ru
Поступила в редакцию 30.07.2020 г.
После доработки 25.12.2020 г.
Принята к публикации 23.03.2021 г.

Исследовалось влияние интенсивной учебной нагрузки на показатели липидного обмена и антирадикальной активности в крови студентов. Учащиеся мужского пола (11 чел.) в возрасте 18-20 лет дневного отделения ВУЗа приняли участие в исследовании. В качестве группы сравнения (контроль) были привлечены здоровые доноры (10 мужчин) сопоставимого возраста. В крови студентов, исследованной в период учебного процесса, отмечалось изменение показателей липидного обмена: разбалансировка в соотношении фракций нейтральных липидов и фосфолипидов, повышение солержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 16% и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 15% по сравнению с контрольными показателями. Рассчитанный индекс атерогенности был достоверно выше контрольных значений, что является фактором риска развития заболеваний сердца и сосудов. Показатели антирадикальной активности в плазме крови студентов были достоверно снижены (на 9%) на фоне повышения концентрации малонового диальдегида (на 11%). Это может свидетельствовать об активации процессов пероксидации липидов, что характерно при стрессовом воздействии. Для профилактики и сохранения здоровья студентам было предложено принимать функциональный пищевой продукт (ФПП), состоящий из тыквенного сока с добавлением функционального ингредиента — экстракт из морской зеленой водоросли Ulva lactuca. Данный продукт учащиеся принимали каждый день утром по 100 мл. Следующий забор крови проводили через 6 нед. после приема ФПП. Профилактический прием ФПП в течение 6 нед. позволил сохранить метаболические реакции в организме студентов на уровне контроля. Анкетирование студентов по бальной шкале для оценки своего психоэмоционального состояния показало, что прием ФПП существенно улучшал самочувствие испытуемых, снижал психическое утомление, а также повышал работоспособность, настроение, желание учиться.

*Ключевые слова:* студенты, стресс, липидный обмен, функциональный пищевой продукт, тыквенный сок, экстракт из морской зеленой водоросли *Ulva lactuca*.

**DOI:** 10.31857/S0131164621040032

В современных условиях особенно остро стоит вопрос о состоянии здоровья молодого поколения. На фоне общего неблагополучия в области здоровья молодежи, отмеченного в последние годы [1], особого внимания заслуживает процесс адаптации молодых людей к тому или иному виду деятельности при вступлении в новый для них этап "взрослой" жизни. Процесс обучения создает повышенное напряжение всех систем организма [2, 3], что обусловлено как интенсивной умственной нагрузкой, так и другими факторами, в том числе нерегулярное питание, вредные привычки, отсутствие режима труда и отдыха, нарушение сна, низкая физическая активность, а также различные стрессовые воздействия. Согласно

проведенным исследованиям с 1999 по 2014 гг. по программе "Национальное обследование состояния здоровья и питания" среди молодых людей в возрасте 20—45 лет, отмечалось увеличение распространения трех основных видов риска здоровья: гипертония, сахарный диабет и дислипидемия [4].

Для оптимального функционирования всех органов и систем, формирования иммунитета и адаптационных резервов, организм человека обязательно должен получать с пищей сбалансированный комплекс питательных веществ [5]. В настоящее время большое распространение получили пищевые добавки, содержащие полезные функциональные ингредиенты, способные повы-

сить устойчивость организма к различным болезням, нормализовать обменные процессы, сохранить активное долголетие. Согласно мнению авторов [6], для сохранения здоровья и предотвращения развития хронических заболеваний, необходимо изменить саму структуру питания посредством включения в продукты пищевых добавок с определенными физиологическими свойствами.

Морские водоросли представляют собой важный биоресурс для получения пищевых добавок, так как их отличает высокое содержание необходимых для организма соединений, таких как углеводы, липиды, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), витамины, минералы, фенольные соединения и др. В роли объекта исследования нами была выбрана промысловая морская зеленая водоросль Ульва латук — Ulva lactuca (L.), распространенная в морях Дальнего Востока. Гепатопротекторное и антирадикальное действие липидной фракции из ульвы было показано на модели интоксикации крыс четыреххлористым углеродом [7], сопровождающееся восстановлением липидного обмена печени, ингибированием процессов пероксидации липидов. В условиях экспериментальной гиперлипидемии и сахарного диабета наибольший терапевтический эффект проявил липидный комплекс из ульвы среди липидных соединений, выделенных из морских макрофитов [8]. Все это предполагает высокую фармакологическую активность экстракта из ульвы, обусловленную, с одной стороны, высоким содержанием полярных липидов "морского" происхождения и ПНЖК группы n-3 и n-6, а с другой — наличием полифенольных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами [9, 10]. Содержание ПНЖК в липидном комплексе ульвы достигает более 50%, среди которых преобладали жирные кислоты семейства n-3, что определяет ценность морских макрофитов в качестве источников для создания пищевых добавок и лекарственных средств природного происхождения. Особый химический состав ульвы и проявленный высокий биологический эффект послужили основанием для создания функционального пищевого продукта (ФПП), взяв за основу тыквенный сок с введением в качестве функционального ингредиента экстракт из ульвы. Для получения сока использовали тыкву обыкновенную (Cucurbita pepo L.), из которой предварительно были удалены семечки и наружный корковый слой. Тыквенный сок обогашен такими полезными для организма питательными элементами, как полисахариды, каротиноиды, витамины, минералы, пектины, пептиды, органические кислоты и др. [11]. В работах авторов отмечалось, что Сиcurbita pepo обладает широким спектром терапевтического действия, таким как антидиабетическое, антиканцерогенное, антиоксидантное, антимикробное, противовоспалительное и др. [12]. Также в состав пищевого продукта были добавлены вода, сахар и лимонная кислота, в качестве регулятора кислотности.

В предыдущих исследованиях мы уже изучали влияние созданного пищевого продукта на некоторые показатели антиоксидантной защиты организма в условиях повышенного напряжения [13], тогда работа носила фрагментарный характер. Настоящая работа расширяет содержание предыдущей и включает новый более общирный материал, позволяющий установить механизмы защитного действия разработанного продукта функционального назначения.

Целью данной работы явилось изучение влияния учебной нагрузки на состояние липидного обмена в организме студентов и использование ФПП, содержащего экстракт морской зеленой водоросли *Ulva lactuca*, для профилактики нарушений.

#### **МЕТОДИКА**

В исследовании принимали участие юноши (11 чел.) в возрасте 18-20 лет первого курса дневного отделения Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток). Участники эксперимента были практически здоровы и не болели в течение 3 мес., предшествующих исследованию. У них были определены следующие антропометрические показатели: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ). По уровню физической активности обследованные студенты относились к первой группе, преимущественно умственного труда. Кровь брали в одно и то же время, натощак, начиная с 8:00 ч для исследования биохимических параметров, характеризующих состояние липидного обмена и перекисное окисление липидов. Участники исследования каждое утро однократно принимали 100 мл натурального тыквенного сока с экстрактом ульвы. Концентрация водорослевого экстракта, входившего в состав ФПП. составляла 3.5%, что соответствовало около 100 мг общих липидов. Следующий забор крови осуществляли спустя 6 нед. после приема ФПП. В качестве группы сравнения (контроль) были привлечены здоровые доноры (10 мужчин) сопоставимого возраста. В ходе эксперимента были сформированы три группы: 1-я контрольная группа — здоровые доноры (10 чел.); 2-я группа студенты до приема  $\Phi\Pi\Pi$  (11 чел.); 3-я группа те же студенты 2-й группы (11 чел.) после приема ФПП в течение 6 нед.

Состояние липидного обмена оценивали по содержанию нейтральных липидов и фосфолипидных фракций, а также холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) в крови студентов. Для выделения липи-

**Таблица 1.** Содержание нейтральных липидов в плазме крови студентов до и после приема функционального пищевого продукта ( $\Phi\Pi\Pi$ ) с экстрактом морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* (в % от суммы всех фракций;  $M\pm m$ )

Липидные фракции	1 группа Контроль (доноры)	2 группа Студенты до приема ФПП	3 группа Студенты после приема ФПП
Триацилглицерины	$14.63 \pm 0.50$	17.44 ± 0.57**	$15.00 \pm 0.39^2$
Свободные жирные кислоты	$15.65 \pm 0.40$	$17.75 \pm 0.66$ *	$16.05 \pm 0.32^{1}$
Эфиры жирных кислот	$15.00 \pm 0.58$	$12.48 \pm 0.48**$	$15.10 \pm 0.47^3$
Холестерин	$12.96 \pm 0.49$	$16.85 \pm 0.65**$	$13.22 \pm 0.34^3$
Эфиры холестерина	$30.75 \pm 1.37$	24.74 ± 1.08**	$29.46 \pm 1.14^2$
Остаточная фракция	$11.01 \pm 0.52$	$10.74 \pm 1.45$	$11.17 \pm 1.16$

*Примечание*: различия статистически значимы по сравнению: с контролем: \*-p < 0.05, \*\*-p < 0.01, \*\*\*-p < 0.001; со 2-й группой (до приема ФПП):  $^1-p < 0.05$ ,  $^2-p < 0.01$ ,  $^3-p < 0.001$ .

дов образцы плазмы крови экстрагировали смесью хлороформ: метанол (2:1 об./об.) в соответствии с общепринятым методом J. Folch et al. [14]. С помощью метода одно- и двумерной микротонкослойной хроматографии (ТСХ) осуществляли фракционное разделение нейтральных липидов [15] и фосфолипидов [16] на пластинках с нанесенным слоем силикагеля. Для разделения фосфолипидных фракций использовали систему растворителей, описанную G. Rouser et al. [17], а их количественное содержание определяли по методу [18]. Содержание выделенных фракций было рассчитано в процентах от общего количества нейтральных липидов и фосфолипидов, соответственно. Концентрацию общего холестерина, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП определяли в плазме крови, используя биохимический набор реактивов ("Ольвекс Диагностикум", Россия). Для оценки интенсивности возникающих процессов пероксидации липидов определяли содержание малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [19] и величину антирадикальной активности (АРА) в плазме крови по отношению к катион-радикалу ABTS<sup>+</sup> [20]. Также испытуемым предлагалось провести оценку своего психоэмоционального состояние до и после приема ФПП с экстрактом ульвы по следующим параметрам: оценка самочувствия, активности, желания учиться, настроения и степень утомляемости. При этом данные показатели оценивали по 5-ти бальной шкале, а степень усталости — по 10-ти бальной шкале.

Статистическую обработку и достоверность полученных данных осуществляли с использованием статистического пакета *Instat* 3.0 (*GraphPad. Software Inc.*, США, 2005), включающего функцию проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента или непара-

метрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при p < 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным антропометрическим данным рост молодых людей составлял  $175 \pm 1.76$  см, при массе тела  $69.2 \pm 2.26$  кг, при этом ИМТ находился в пределах нормы (18.5–25) и составлял  $22.37 \pm 0.53$ . Изначальное содержание показателей нейтральных липидов в плазме крови испытуемых существенно отличалось от контрольных величин (табл. 1). Так, уровень свободных жирных кислот (СЖК) и триацилглицеринов (ТАГ) достоверно были выше на 13% (p < 0.05) и 19%(p < 0.01), соответственно, по отношению к контрольным показателям. Важно отметить повышение содержания холестерина (XC) на 30% (p < 0.01), при этом количество его эфиров (ЭХС) и эфиров жирных кислот (ЭЖК) было снижено в среднем на 17-20% (p < 0.01).

По-видимому, основной причиной наблюдаемых изменений в липидном содержании плазмы крови, может быть стрессовое состояние испытуемых, обусловленное интенсивной учебной нагрузкой. Стрессовая реакция, вызванная различными факторами (физическими или психологическими), влечет за собой выброс в кровь катехоламинов, вызывающих активацию периферического липолиза в жировой ткани [21]. Действие катехоламинов на адипоциты приводит к увеличению избыточного потока жирных кислот в кровь и далее их транспорт в печень с последующим синтезом ТАГ. В свою очередь, слишком большое количество ацетил-КоА, образующегося при окислении жирных кислот, и являющегося основой для биосинтеза ХС, приводит к увеличению его содержания. Данный процесс сопровождается изменением активности ряда ферментов, в частности, ингибированием перекисями липидов фермента 7-α-гидроксилазы, которая индуцирует

1 группа 2 группа 3 группа Фракции липопротеинов Студенты до приема ФПП Студенты после приема ФПП Контроль (доноры)  $4.12 \pm 0.02**$ Общий холестерин, ммоль/л  $3.83 \pm 0.03$  $4.03 \pm 0.02**, 1$ ХС ЛПВП, ммоль/л  $0.97 \pm 0.13$  $0.83 \pm 0.04$  $1.02 \pm 0.09$ ХС ЛПНП, ммоль/л  $1.86 \pm 0.08$  $2.15 \pm 0.07*$  $1.80 \pm 0.06^2$ Индекс атерогенности, усл. ед.  $2.94 \pm 0.01$  $3.96 \pm 0.02**$  $2.95 \pm 0.02^3$ 

**Таблица 2.** Содержание общего холестерина, фракций липопротеинов в сыворотке крови студентов до и после приема функционального пищевого продукта ( $\Phi\Pi\Pi$ ) с экстрактом морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* ( $M\pm m$ )

Примечание: обозначения статистической достоверности см. табл. 1.

катаболизм XC и образование желчных кислот [22]. Нарушается этерифицирующая функция печени, о чем свидетельствует существенное снижение содержания эфиров холестерина и эфиров жирных кислот в плазме крови, и как следствие, замедляется процесс трансформации ТАГ в фосфолипиды.

О нарушении липидного обмена у обследуемых студентов в период учебного процесса свидетельствует также повышение в плазме крови содержания общего XC на 8% (p < 0.01), XC ЛПНП на 16% (p < 0.05) и снижение уровня XC ЛПВП на 15% по отношению к контрольным показателям здоровых доноров (табл. 2). То есть, развивается выраженная дислипидемия. Повышенный уровень атерогенного ХС ЛПНП в плазме крови студентов обусловлен избыточным образованием свободного ХС, так как основной функцией ЛПНП является транспорт холестерина от печени, где он образуются к периферическим тканям. Количество ХС ЛПВП, в свою очередь, снижается, они выводят ХС из периферических тканей в печень. В связи с этим, рассчитанный индекс атерогенности у этих студентов был достоверно выше контрольных значений на 34% (p < 0.01), что является неблагоприятным фактором, так как данный показатель отражает степень риска развития заболеваний сердца и сосудов. В норме индекс атерогенности не должен быть выше 3.0 усл. ед.

В условиях интенсивной интеллектуальной нагрузки наблюдается напряжение антиоксидантной защиты организма, вследствие уменьшения активности ферментов пероксидазной защиты, что приводит к неконтролируемому усилению процессов липопероксидации [13, 23]. Об этом свидетельствуют повышение биомаркеров перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови студентов — увеличение содержания МДА на 11% (3.93  $\pm$  0.16 против  $3.54\pm0.11$  мкмоль/мл в контроле; p<0.05) и снижение антирадикальной активности (АРА) на 9% (12.30  $\pm$  0.16 против  $11.17\pm0.11$  мкмоль тролокса/мл в контроле; p<0.001).

Исследование количественного состава фосфолипидов в плазме крови студентов в период

учебного процесса выявило существенные отличия от такового в контрольной группе (табл. 3). Уровень лизофракций, являющихся продуктами гидролиза основных фосфолипидов, существенно повысился, а именно: лизофосфатидилхолина  $(\Pi \Phi X)$  на 22% (p < 0.05) и лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭ) на 25% (p < 0.05). Воздействие стрессовых факторов приводит к активированию фосфолипазы А<sub>2</sub> [24], что сопровождается накоплением лизоформ фосфолипидов. Образующиеся под действием эндогенных фосфолипаз лизофосфолипиды, при значительных концентрациях оказывают мембранолитическое действие. В то же время, достоверное повышение уровня сфингомиелина (CM) (на 17%, p < 0.001) можно рассматривать как защитную реакцию, так как его повышение способствует увеличению жесткости клеточной мембраны. Отмеченное снижение в содержании фосфотидилинозита и фосфатидилсерина ( $\Phi \text{И} + \Phi \text{C}$ ) в среднем на 20% (p < 0.01) является неблагоприятным фактором, так как эти фосфолипиды участвуют в работе мембраносвязанных ферментов. Снижение количества дифосфатидилглицерина (ДФГ) на 20% (p < 0.05), являющегося основным фосфолипидом митохонопределяет нарушения дрий. В системе функционирования ферментов дыхательной цепи и угнетение процессов синтеза АТФ.

Согласно мнению авторов [25], при патологических условиях, даже минорные отклонения в соотношении фосфолипидных фракций и их жирно-кислотного состава, могут сопровождаться изменением структурных характеристик клеточных мембран и их функций. Полученные данные свидетельствуют, что под действием интенсивной учебной нагрузки изменяется соотношение фракционного состава нейтральных липидов и фосфолипидов, что может быть следствием интенсивности процессов липопероксидации. Подтверждением этого является повышение уровня МДА и снижение АРА в плазме крови. Лизофосфолипиды, образующиеся в больших количествах, нарушают упорядоченную структуру мембраны, приводят к снижению вязкости и повышению текучести. В дальнейшем избыточное накопление

**Таблица 3.** Содержание фосфолипидных фракций в плазме крови студентов до и после приема функционального пищевого продукта ( $\Phi\Pi\Pi$ ) с экстрактом морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* (в % от суммы всех фракций;  $M\pm m$ )

Липидные фракции	1 группа	2 группа	3 группа
	Контроль (доноры)	Студенты до приема ФПП	Студенты после приема ФПП
Фосфатидилхолин	$40.24 \pm 1.31$	$38.62 \pm 0.95$	$40.00 \pm 1.08$
Лизофосфатидилхолин	$11.00 \pm 0.83$	$13.41 \pm 0.69*$	$11.37 \pm 0.62^{1}$
Сфингомиелин	$13.00 \pm 0.60$	$14.88 \pm 0.64$ *	$13.15 \pm 0.41^{1}$
Фосфатидилэтаноламин	$8.33 \pm 0.39$	$8.31 \pm 0.43$	$8.49 \pm 0.40$
Лизофосфатидилэтаноламин	$6.24 \pm 0.46$	$7.83 \pm 0.39*$	$6.30 \pm 0.32^2$
Фосфатидилинозит +	$15.00 \pm 0.42$	$12.00 \pm 0.43***$	$14.79 \pm 0.56^3$
+ Фосфатидилсерин			
Дифосфатидилглицерин	$6.19 \pm 0.44$	$4.95 \pm 0.37$ *	$5.90 \pm 0.42$

Примечание: обозначения статистической достоверности см. табл. 1.

**Таблица 4.** Влияние приема функционального пищевого продукта ( $\Phi\Pi\Pi$ ) с экстрактом морской зеленой водоросли *Ulva lactuca* на психофизиологические реакции студентов (баллы,  $M\pm m$ )

Оцениваемый показатель	Средний балл оценки студентов до приема ФПП	Средний балл оценки студентов после приема ФПП
Самочувствие	$3.84 \pm 0.10$	4.20 ± 0.12*
Активность	$3.75 \pm 0.13$	$4.10 \pm 0.10$ *
Настроение	$3.80 \pm 0.11$	$4.20 \pm 0.15$ *
Желание учиться	$4.2 \pm 0.20$	$5.00 \pm 0.20**$
Утомление	$9.9 \pm 0.80$	$6.0 \pm 0.70**$

Примечание: различия статистически значимы при сравнении студентов до и после приема  $\Phi\Pi\Pi$  с экстрактом ульвы:  $^1-p < 0.05$ ,  $^2-p < 0.01$ .

лизофосфолипидов наряду с липопероксидацией может сопровождаться нарушением целостности мембранного матрикса с дальнейшей его деградацией. Снижение уровня APA и повышение концентрации МДА в плазме крови студентов свидетельствуют о дисбалансе между наработкой реактивных оксигенных радикалов и их инактивацией, что способствует развитию оксидативного стресса.

При анализе данных из опросника студентов по оценке своего псохофизиологического состояния отмечается тенденция, определяющая склонность к развитию стрессовой реакции и высокого уровня напряжения. Средний бал субъективной оценки (по 5-балльной шкале) был ниже по всем параметрам почти на 22%, а уровень утомляемости (по 10-балльной шкале) достиг максимума (табл. 4). Известно, что самый высокий уровень тревожности установлен среди студентов первого курса, что говорит о недостаточной эмоциональной приспособленности к новым социальным условиям [26]. Эффективность учебной деятельности студентов в определенной степени зависит и от их психического состояния.

Для нормализации метаболических реакций организма и снижения процессов пероксидации липидов студентам в период учебного процесса было предложено принимать  $\Phi\Pi\Pi$  в виде тыквенного сока с экстрактом ульвы в течение 6 нед. Оценка антропометрических данных у студентов после приема  $\Phi\Pi\Pi$  в течение 6 нед. не показала достоверных отличий от соответствующих параметров до приема тыквенного сока с ульвой. При этом средняя масса тела несколько снизилась и составила  $68.85 \pm 1.82$  кг, ИМТ также изменился незначительно и составил  $22.44 \pm 0.37$ .

Прием натурального тыквенного сока с экстрактом ульвы в течение 6 нед. сопровождался снятием состояния дислипидемии, о чем свидетельствует нормализация содержания нейтральных липидов и фосфолипидов в плазме крови студентов (табл. 1, 2).

У студентов, принимавших ФПП (3-я группа) на протяжении 6 нед. достоверно снизился уровень ТАГ на 14% (p < 0.05), СЖК на 10% (p < 0.05) и ХС на 12% (p < 0.001), а также повысилось количество ЭЖК и ЭХС в среднем на 19–21% (p < < 0.001) по сравнению с аналогичными показателями в начале эксперимента. Уменьшение содер-

жания нейтральных липидов (СЖК и ТАГ) в плазме крови после приема ФПП, вероятно, вызвано снижением интенсивности липолитических процессов в жировой ткани. Снижение концентрации XC в плазме крови может быть обусловлено способностью фенольных соединений, входящих в состав водорослевого экстракта, инициировать фермент лецитин: холестерин-ацилтрансферазу (ЛХАТ) [27]. Данный фермент обеспечивает этерификацию холестерина и поступление в печень возросшего потока его эфиров. Подтверждением нормализации показателей липидного обмена под действием ФПП является также увеличение уровня XC ЛПВП на 23% (p << 0.05) и снижение ХС ЛПНП на 16% (p < 0.01) по отношению к аналогичным показателям у студентов 2-й группы (до приема ФПП). Соответственно, индекс атерогенности у студентов после приема  $\Phi\Pi\Pi$  понизился на 25% (p < 0.001).

Значения АРА и МДА в плазме крови студентов, получавших ФПП (3-я группа), соответствовали показателям контрольной группы. В то же время, при сравнении этих величин с таковыми во 2-й группе (до приема ФПП), отмечалось превышение содержания АРА на 5% (11.68 ±  $\pm 0.10$  мкмоль тролокса/мл; p < 0.05) и снижение количества МДА на 8% (3.60  $\pm$  0.15 мкмоль/мл; p < 0.05). Полученный эффект может быть обусловлен антиоксидантными свойствами полисахаридов Cucurbita pepo, что подтверждается в ряде работ, отмечавших повышение активности антиоксидантных ферментов и снижение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и печени мышей, получавших профилактически экстракт из мякоти тыквы в условиях различных экспериментальных моделей [28, 29].

Анализ фракционного состава фосфолипидов в плазме крови студентов 3-й группы, получавших ФПП (табл. 3), не выявил достоверных отличий от показателей здоровых доноров. Сравнение этих данных с таковыми показателями у студентов 2-й группы (до приема ФПП) выявило достоверное снижение количество лизофракций фосфолипидов в среднем на 15-20% (p < 0.05-0.01), СМ на 12% (p < 0.05) при одновременном повышении количества ФС + ФИ на 23% (p < 0.001).

Восстановление фосфолипидных показателей в плазме крови студентов происходит, по-видимому, благодаря особому составу липидного комплекса ульвы, который представлен наличием пяти известных представителей класса фосфолипидов (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, фосфатидная кислота), обладающих репаративными и метаболически активными свойствами [10]. Как было сказано выше, их жирно-кислотный состав содержит более 50% ПНЖК семейства *n*-3 и *n*-6, которые необходимы для реацили-

рования лизофракций в основные фосфолипиды, необходимые для поддержания структурной организации клеточных мембран.

Прием ФПП с экстрактом ульвы существенно улучшил эмоциональное состояние молодых людей, которое является важнейшим фактором, влияющим на их жизнедеятельность (общее состояние здоровья, сферу восприятия, в том числе познавательные процессы) [30]. Проведенный опрос молодых людей после приема ФПП выявил повышение почти всех показателей оценки своего состояния: самочувствие — на 9.4%, активность на 9.3%, настроение - на 10.5% (табл. 4). Также было отмечено увеличение эмоционального настроя и готовности продолжать учебу (на 19%), при этом снизился процент утомляемости (на 39%). Анализ показателей психофизиологического состояния студентов по бальной шкале до и после приема ФПП с экстрактом ульвы выявил, что их субъективная самооценка согласуется с нормализацией метаболических реакций организма, которые проявляются в снижении выраженности стресс-индуцированных нарушений липидного обмена и улучшении эмоционального состояния.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проведенных исследований можно заключить, что в ходе учебного процесса и подготовке к экзаменационной сессии, организм студентов подвергается воздействию различных неблагоприятных факторов-стрессоров (психологических и/или физических), что сопровождается нарушением метаболических процессов, а также увеличением общего уровня напряжения и тревожности. Это состояние возникает как результат психоэмоциональной реакции на экстремальную или стрессовую ситуацию. При этом активность антиоксидантной системы снижается, и ее ферменты менее активно перехватывают свободные радикалы, так как уменьшается скорость нейтрализации активных форм кислорода [23]. Свидетельством повышенной генерации свободных радикалов является достоверное снижение АРА наряду с повышением уровня МДА в плазме крови студентов под действием стрессовой нагрузки. Впоследствии недостаточность факторов антиоксидантной защиты приводит к неконтролируемому усилению процессов липопероксидации, нарушению показателей липидного обмена, развитию оксидативного стресса. По мнению авторов [31], именно оксидативный стресс может стать основной причиной ухудшения здоровья и развития хронических болезней и их осложнений, в их числе заболевания сердца и сосудов, гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, онкология и др.

Применение в профилактических целях функционального пищевого продукта, на основе тык-

венного сока и экстракта морской водоросли *Ulva* lactuca в период 6 нед., оказывало нормализующее действие на исследуемые показатели крови студентов в период учебного процесса, которое выражалось в восстановлении содержания фракций фосфолипидов, нейтральных липидов, липопротеинов, а также ингибировании процессов липопероксидации. Биохимический механизм позитивного влияния разработанного пищевого продукта на исследуемые показатели крови студентов обусловлен совместным действием всех биологически активных соединений, входящих в его состав, а именно: "морских" липидов, ПНЖК группы n-3 и n-6, полифенольных соединений водорослевого экстракта, а также комплекса соединений, содержащихся в тыквенном соке.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать использование тыквенного сока с экстрактом зеленой водоросли *U. lactuca*, как продукт направленного действия, в целях профилактики стрессового состояния учащихся, вызванного интенсивной умственной и психо-эмоциональной нагрузкой. В то же время введение в рацион ПНЖК семейства *n*-3 и *n*-6 в составе ульвы имеет большое практическое значение для снижения холестерина в крови и профилактике атеросклероза.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены биоэтическим комитетом Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН (протокол № 14 от 11.10.2018 г.) (Владивосток).

**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 по теме № 0271-2019-0004 "Влияние природных и антропогенных факторов на биогеохимические процессы и состояние биоты в морских экосистемах" (№ государственной регистрации АААА-А17-117030110038-5).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедева С.Н., Жамсаранова С.Д., Чукаев С.А., Дымшеева Л.Д. Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов // Вопр. питания. 2018. Т. 87. № 1. С. 35.

- 2. Сетко Н.П., Булычева Е.В., Бейлина Е.Б. Гигиеническая оценка функциональных резервов и адаптационных возможностей студентов // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 2. С. 166.
- 3. Alsulami S., Al Omar Z., Binnwejim M.S. et al. Perception of academic stress among Health Science Preparatory Program students in two Saudi universities // Adv. Med. Educ. Practi. 2018. V. 9. P. 159.
- Leppert M.H., Poisson S.N., Sillau S.H. et al. Is Prevalence of Atherosclerotic Risk Factors Increasing Among Young Adults? It Depends on How You Ask // J. Am. Heart Assoc. 2019. V. 8. № 6. P. 1.
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студенток // Вопр. питания. 2015. Т. 84. № 4. С. 66.
- 6. Жминченко В.М., Гаппаров М.М. Современные тенденции исследований в нутрициологии и гигиене питания // Вопр. питания. 2015. Т. 84. № 1. С. 4.
- 7. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. Защитное действие липидной фракции из морской зеленой водоросли Ulva fenestrate при поражении печени крыс четыреххлористым углеродом // Фундаментальные исследования. 2014. № 8(1). С. 110.
- 8. *Кривошапко О.А.*, *Попов А.М.* Лечебные и профилактические свойства липидов и антиоксидантов, выделенных из морских гидробионтов // Вопр. питания. 2011. Т. 80. № 2. С. 4.
- 9. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Антиоксидантные и стресс-протекторные свойства экстракта из морской зеленой водоросли Ulva lactuca Linnaeus, 1753 // Биология моря. 2016. Т. 42. № 6. С. 465. Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Sprygin V.G., Momot T.V. The antioxidant and stress-protective properties of an extract from the green alga ulva lactuca Linnaeus, 1753 //
- 10. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г. и др. Сравнительное исследование липидного состава, содержания полифенолов и антирадикальной активности некоторых представителей морских водорослей // Физиология растений. 2019. Т. 66. № 6. С. 452.

Russ. J. Mar. Biol. 2016. V. 42. № 6. P. 509.

- Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Sprygin V.G. et al. Lipid composition, content of polyphenols, and antiradical activity in some representatives of marine algae // Russ. J. Plant Physiol. 2019. V. 66. № 6. P. 942.
- 11. *Badr S.E.*, *Shaaban M.*, *Elkholy Y.M. et al.* Chemical composition and biological activity of ripe pumpkin fruits (Cucurbita pepo L.) cultivated in Egyptian habitats // Nat. Prod. Res. 2011. V. 25. № 16. P. 1524.
- 12. *Yadav M., Jain S., Tomar R. et al.* Medicinal and biological potential of pumpkin: an updated review // Nutr. Res. Rev. 2010. V. 23. № 2. P. 184.
- 13. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г. и др. Применение экстракта из морской зеленой водоросли ульвы продырявленной (Ulva fenestrate) в составе функционального пищевого продукта для профилактики нарушений антиоксидантной защиты организма студентов // Валеология. 2016. № 1. С. 46.

- 14. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue // J. Biol. Chem. 1957. V. 226. № 1. P. 497.
- 15. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid. Res. 1964. V. 5. № 2. P. 270.
- 16. Svetashev V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // J. Chromatogr. 1972. V. 67. № 2. P. 376.
- 17. Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures / Lipid chromatographic analisls. G.V. Marinetti. N.Y.: Dekker, 1967. V. l. P. 99.
- 18. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Ya., Vasenden I.M. A universal reagent for phospholipid analyses // J. Chromatography. 1975. V. 114. № 1. P. 129.
- 19. *Buege J.A., Aust S.D.* Microsomal lipid peroxidation. Methods in Enzymology. N.Y.: Academic Press, 1978. V. 52. P. 302.
- 20. Re R., Pellegrini N., Proteggente A. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS<sup>+</sup> radical cation decolorization assay // Free Radic. Biol. Med. 1999. V. 26. № 9–10. P. 1231.
- 21. *Maduka I.C.*, *Neboh E.E.*, *Ufelle S.A*. The relationship between serum cortisol, adrenaline, blood glucose and lipid profile of undergraduate students under examination stress // Afr. Health Sci. 2015. V. 15. № 1. P. 131.
- 22. *Hulbert A.I., Turner N., Storlien L.H., Else P.L.* Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 2005. V. 80. № 1. P. 155.
- 23. Коленчукова О.А., Долгушина Е.Н., Рюпина А.А. и др. Антиоксидантный статус как маркер здоровья студентов в период интенсивной умственной нагрузки // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 4. С. 332.
- 24. Yu M., Jamieson G.A., Jr., Leikauf G.D., Nebert D.W. Phospholipase A2 activation and increases in specific prostaglandins in the oxidatively stressed 14 CoS/14

- CoS mouse hepatocyte line // Biochem. Pharmacol. 1998. V. 55. № 2. P. 193.
- 25. Catala A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions // Chem. Phys. Lipids. 2009. V. 157. № 1. P. 1.
- 26. Ушаков И.Б., Мелихова Е.П., Либина И.И., Губина О.И. Гигиенические и психофизиологические особенности формирования здоровья студентов медицинского вуза // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 8. С. 756.
- 27. Гаскина Т.К., Курилович С.А., Горчаков В.Н. Изменение скорости лецитинхолестеролацилтрансферазной реакции и липидных показателей сыворотки крови под влиянием катергена в условиях острого экспериментального перерождения печени // Вопр. мед. химии. 1989. Т. 35. № 4. С. 24.
- 28. *Xu G.H.* A study of the possible antitumour effect and immunocompetence of pumpkin polysaccharide // J. Wuhan Prof. Med. Coll. 2000. V. 28. № 4. P. 1.
- 29. *Dang C*. Effect of pumpkin distillable subject on lipid peroxidation and the activity of antioxidative enzyme induced by Plumbum in mouse // Chin J. Clin. Rehabil. 2004. V. 8. № 21. P. 4378.
- 30. Игнатова Ю.П., Макарова И.И., Аксенова А.В. Психофизиологические и некоторые функциональные маркеры умственной нагрузки у юношей // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 4. С. 26. Ignatova Yu.P., Makarova I.I., Aksenova A.V. Psychophysiological and some functional markers of mental workload in young men // Human Physiology. 2018. V. 44. № 4. P. 380.
- 31. *Kruk J., Aboul-Enein H.Y., Kladna A. et al.* Oxidative stress in biological systems and its relation with pathophysiological functions: the effect of physical activity on cellular redox homeostasis // Free Radic. Res. 2019. V. 53. № 5. P. 497.

#### Metabolic Changes in the Organism of Students under the Impact of the Study Load, Prevention of Disturbances

S. E. Fomenko<sup>a</sup>, \*, N. F. Kushnerova<sup>a</sup>, V. G. Sprygin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Il'ichev Pacific Oceanological Institute, FEB RAS, Vladivostok, Russia \*E-mail: fomenko29@mail.ru

It was explored the influence of heavy study load on the indicators of lipid metabolism and antiradical activity in the blood of students. Male full-time students of the university (11 persons) at the age of 18–20 years took part in the study; each of them gave informed consent in writing. Healthy male donors (10 persons) of comparable age were recruited as a reference group (control). In the blood of students, studied during the educational process, there was a change in lipid metabolism indicators: an imbalance in the ratio of fractions of neutral lipids and phospholipids. An increase in the content of low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) by 16% and a decrease in the amount of high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) by 15% in relation to the control parameters were also revealed. The calculated atherogenic index was significantly higher than the control values, which is a risk factor for the development of heart and vascular diseases. The rate of antiradical activity in the blood plasma of students were significantly reduced (by 9%) against the background of an increase in the concentration of malondialdehyde (by 11%). This may indicate the activation of lipid peroxidation processes, which is typical during stress exposure. For the prevention and preservation of health, students were proposed to take a functional food product (FFP), consisting of pumpkin juice with the addition of a functional ingredient — an extract from the sea green alga Ulva lactuca. Students con-

sumed this product every morning in amount of 100 ml. The consequent blood sampling was performed in 6 weeks later after taking the FFP. Preventive administration of FFP for 6 weeks allowed preserving metabolic reactions of students at the control level. Student survey on a point scale base to assess their psychoemotional state showed that the use of FFP significantly improved the well-being of the subjects, reduced mental fatigue, and also increased efficiency, mood, and desire to study.

*Keywords:* students, stress, lipid metabolism, functional food product, pumpkin juice, extract from sea green alga Ulva lactuca.

УДК 615.276.2/.4.015.44

#### ВЛИЯНИЕ ЭНДОМОРФИНОВ-1,2 НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ *IN VITRO*

© 2021 г. С. В. Гейн<sup>1, 2, \*</sup>, Я. А. Кадочникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов — филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, Пермь, Россия <sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

\*E-mail: gein@iegm.ru

Поступила в редакцию 14.10.2020 г. После доработки 11.11.2020 г. Принята к публикации 16.11.2020 г.

Эндоморфины являются эндогенными высокоаффинными селективными агонистами μ-рецептора, который экспрессируется на клетках иммунной системы, за счет чего эндоморфины могут обладать иммуномодулирующим действием. Цель работы — оценка влияния эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на функциональную активность моноцитов и нейтрофилов периферической крови *in vitro*. Установлено, что эндоморфин-1 снижал спонтанную продукцию активных форм кислорода лейкоцитами и интенсивность респираторного взрыва в культурах стимулированных нейтрофилов. Эндоморфин-2 угнетал спонтанную выработку кислородных радикалов фракцией лейкоцитов периферической крови, стимулировал спонтанную выработку активных форм кислорода фракцией нейтрофилов, но угнетал их индуцированную продукцию. Эндоморфин-1 повышал процент фагоцитоза моноцитов, усиливал спонтанную продукцию IL-1β и угнетал стимулированную продукцию IL-10 мононуклеарами. Эндоморфин-2 также усиливал спонтанную продукцию IL-1β и снижал стимулированную выработку IL-10 мононуклеарами, стимулировал поглотительную активность как нейтрофилов, так и моноцитов. Таким образом, эндоморфины являются важными модуляторами функциональной активности эффекторных клеток врожденного иммунитета.

*Ключевые слова:* эндоморфины, активные формы кислорода, фагоцитоз, лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, IL-1β, IL-10.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060023

Эндогенная опиоидная система представляет собой совокупность опиоидных рецепторов ( $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), широко экспрессированных не только в ЦНС, но и в различных органах, тканях, и их лигандов. Опиоидные рецепторы могут быть активированы алкалоидами растительного происхождения, такими как морфин и его полусинтетическими и синтетическими аналогами, или с помощью эндогенных лигандов этих рецепторов — опиоидных пептидов. Иммуномодулирующее действие трех основных семейств опиоидных пептидов (эндорфины, энкефалины, динорфины), которым свойственна общая *N*-концевая последовательность Tyr-Gly-Gly-Phe, изучено достаточно хорошо, а вот информации об эффектах эндоморфинов, не обладающих общей *N*-концевой последовательностью, в литературе гораздо меньше [1, 2]. К тому же, эндогенный предшественник, из которого образуются эндоморфины, до сих пор не идентифицирован [3, 4].

Эндоморфины являются эндогенными высокоаффинными селективными агонистами ц-рецептора, который экспрессируется на клетках иммунной системы [5]. В литературе представлен ряд данных о способности эндоморфинов модулировать функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, в частности, изменять пролиферативную активность и апоптоз лимфоцитов [6], секреторную и поглотительную активность моноцитов [7, 8] и нейтрофилов [9, 10], однако приведенные данные довольно противоречивы, получены на различных экспериментальных моделях и с использованием различных концентраций и доз. В настоящей работе важно оценить иммуномодулирующие эффекты эндоморфинов в отношении ряда параметров, характеризующих функциональную активность эффекторных клеток врожденного иммунитета, с учетом возможного влияния процессов межклеточной кооперации in vitro.

Цель работы — оценка влияния опиоидных пептидов эндогенного происхождения эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на поглотительную активность, продукцию кислородных радикалов, а также синтез про- и противовоспалительных цитокинов IL-1β и IL-10 моноцитами и нейтрофилами периферической крови *in vitro*.

#### **МЕТОДИКА**

Объектом исследования были лейкоциты периферической венозной крови здоровых доноров-добровольцев в возрасте от 22 до 40 лет. В пробирки, содержащие гепарин, добавляли венозную кровь, которую затем помещали в термостат и выдерживали в течение 2 ч при 37°C для получения плазмы. Для получения лейкоцитарной фракции плазму центрифугировали 20 мин при 1500 об./мин. Полученный осадок ресуспендировали в 1 мл раствора Хенкса. Фракцию нейтрофилов выделяли центрифугированием в течение 40 мин при 1500 об./мин на одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографин ( $\rho = 1.077$ ), далее осевшие на дно гранулоциты 2 раза по 10 мин отмывали средой *RPMI* 1640. Клеточную суспензию выдерживали в течение часа при 4°C в полной питательной среде для снятия активации. Эндоморфины использовали в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-12}$  М (Sigma). Продукцию кислородных радикалов лейкоцитами и нейтрофилами осуществляли с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции. Реакцию проводили в плоскодонных 96-луночных планшетах ("Greiner", Германия), в каждой из которых содержалось 10<sup>5</sup> клеток в 100 мкл раствора Хенкса, в качестве индуктора добавляли опсонизированный зимозан (ОЗ) 150 мкг/мл, в качестве маркера выраженности реакции использовали люминол 10-5 М. Регистрацию активных форм кислорода проводили с помощью многофункционального спектрофотометра *TECAN* (Австрия).

Выделение мононуклеарных клеток проводили в пробирках с помощью наслоения гепаринизированной венозной крови на градиент плотности фиколл-урографин ( $\rho = 1.077$ ), которые затем центрифугировали 40 мин при 1500 об./мин. Получившееся мононуклеарное кольцо собирали в пробирку и отмывали 2 раза средой *RPMI* 1640 на центрифуге по 10 мин 1500 об./мин, после чего выдерживали при 4°C 1 ч для снятия активации. Для получения моноцитов охлажденную суспензию мононуклеаров помешали на чашку Петри в полную питательную среду и выдерживали в термостате в течение 1 ч при 37°С. По истечении времени резиновым шпателем снимали адгезировавшиеся клетки, которые суспендировали в 1 мл среды RPMI 1640 с добавлением 10 мМ HEPES (Sigma), 2 мМ L-глутамина (Sigma), 100 мкг/мл гентамицина и 10% эмбриональной телячьей сыворотки ("Биолот", Россия). В качестве индуктора продукции цитокинов использовали ОЗ 150 мкг/мл. Концентрацию IL-1β и IL-10 в супернатантах 24 ч культур определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем "ВЕКТОР-БЕСТ" (Россия) по стандартной методике, предложенной производителем.

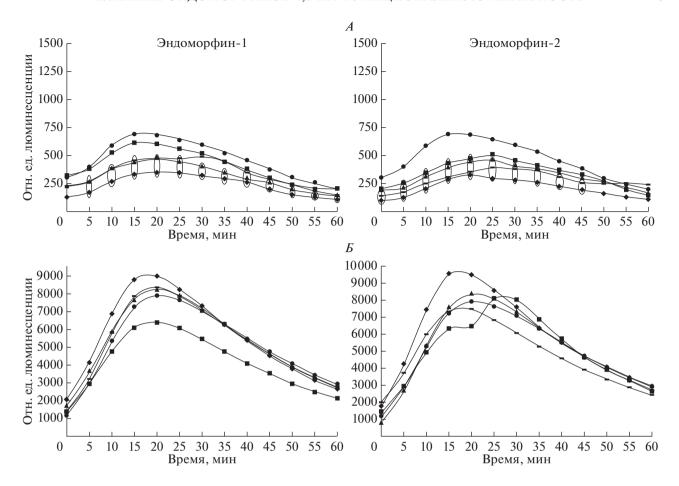
Для оценки влияния эндоморфинов на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов периферической крови использовали метод проточной цитометрии. Цельную гепаринизированную кровь инкубировали с эндоморфинами в течение 1 ч при температуре 37°C, затем к пробам добавляли объекты фагоцитоза FITC-меченые St. aureus (предварительно разведенные раствором Хэнкса 1:10) и инкубировали в термостате 30 мин при 37°C. Далее к клеткам добавляли лизирующий раствор (0.15 M NH<sub>4</sub>Cl; 0.01 M NaHCO<sub>3</sub>; 0.0001 М ЭДТА, рН 7.2) и 5 мин центрифугировали при 250 g при температуре 4°C. Образовавшийся супернатант убирали, добавляли PBS-0.02% ЭДТА и центрифугировали 5 мин при 250 g при 4°С. После центрифугирования снимали супернатант, добавляли к клеткам PBS-0.02% ЭДТА и проводили анализ на проточно-лазерном цитометре BD FACSCalibur (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку данных проводили с применением однофакторного дисперсионного анализа для парных данных и LSD-критерия для post-hoc сравнения.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния эндоморфинов на продукцию активных форм кислорода (АФК) фракцией лейкоцитов периферической крови показала, что внесение эндоморфина-1 в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-12}$  М снижало спонтанную выработку АФК лейкоцитами (F=6,6; p=0.001). Эндоморфин-2 во всех исследуемых концентрациях также угнетал спонтанную продукцию кислородных радикалов (F=5,8; p=0.001). На индуцированную зимозаном продукцию активных форм кислорода оба эндоморфина статистически значимых изменений не оказали (рис. 1).

При оценке влияния эндогенных опиоидных пептидов на продукцию кислородных радикалов фракцией нейтрофилов периферической крови было установлено, что эндоморфин-1 не влиял на спонтанную продукцию АФК фракцией нейтрофилов, а эндоморфин-2, в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-10}$  М, существенно повышал их выработку по сравнению с контролем (F = 5,6; p = 0.002). Также было установлено, что в индуцированных зимозаном пробах эндоморфин-1 (F = 3; p = 0.03) в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-12}$  М и эндоморфин-2 во всем диапазоне концентраций показали выра-



**Рис. 1.** Влияние эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на спонтанную (*A*) и стимулированную (*B*) продукцию активных форм кислорода фракцией лейкоцитов периферической крови.

• — контроль; ■  $-10^{-6}$  M; •  $-10^{-8}$  M; •  $-10^{-10}$  M; •  $-10^{-12}$  M. \* и 0 — обозначены значения кривых, где p < 0.05 по сравнению с контролем (n = 9).

женный угнетающий эффект на бактерицидный потенциал нейтрофилов (рис. 2).

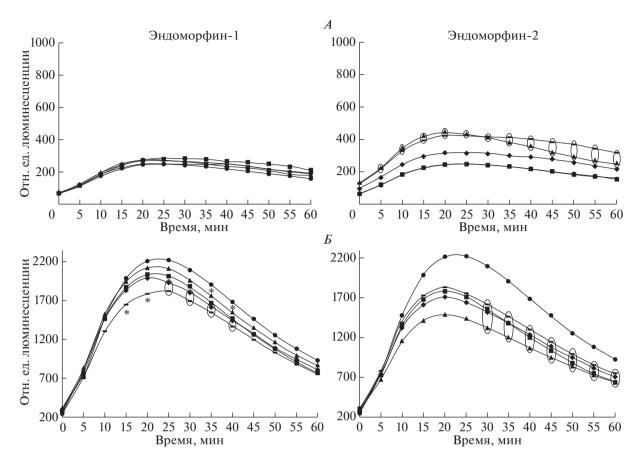
При оценке влияния пептидов на поглотительную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови было установлено, что эндоморфин-1 не оказывал влияния на изменение процента фагоцитоза нейтрофилов, но повышал поглотительную активность фракции моноцитов (F = 3,16; p = 0.024) в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-8}$  М. Оценка влияния эндоморфина-2 на поглотительную активность нейтрофилов показала, что пептид повышал процент фагоцитоза (F = 3,87; p = 0.008) в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-10}$  М. Такой же эффект (F = 4,6; p = 0.004) был отмечен и при внесении всех исследуемых концентраций эндоморфина-2 к моноцитам (табл. 1).

Оценка влияния эндоморфинов на уровень цитокинов показала, что эндоморфин-1  $10^{-6}$ ,  $10^{-12}$  М увеличивал концентрацию IL-1 $\beta$  в культурах мононуклеаров и не оказывал влияния на уровень IL-1 $\beta$  в культурах моноцитов. На уровень IL-10 в культурах моноцитов эндоморфин-1

не влиял, но в концентрации  $10^{-12}$  М угнетал стимулированную секрецию цитокина мононуклеарами (табл. 2). Внесение в культуры эндоморфина-2 в концентрации  $10^{-12}$  М приводило к увеличению уровня  $IL-1\beta$  в спонтанных культурах и снижению уровня IL-10 в стимулированных культурах мононуклеаров в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-12}$  М (табл. 3). На уровень IL-10 и  $IL-1\beta$  в стимулированных и спонтанных культурах очищенных моноцитов эндоморфины не влияли.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, на основе полученных результатов можно сказать, что эндоморфины модулируют функции клеток врожденного иммунитета, оказывая эффекты как угнетающей, так и стимулирующей направленности, чем отличаются от своего низкомолекулярного аналога морфина, оказывающего выраженное угнетающее воздействие практически на все параметры иммунной системы [11]. В этом плане эффекты эндоморфи-



**Рис. 2.** Влияние эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на спонтанную (A) и стимулированную (B) продукцию активных форм кислорода фракцией нейтрофилов периферической крови. Обозначения см. рис. 1.

нов значительно ближе к эффектам другого эндогенного лиганда  $\mu$ -рецепторов пептидной природы  $\beta$ -эндорфина, который *in vitro* и *in vivo* также оказывает разнонаправленное действие на широкий спектр иммунных реакции. Ранее нами было показано *in vitro* наличие аналогичного влияния у  $\beta$ -эндорфина, который угнетал продукцию АФК и стимулировал секрецию IL-1 $\beta$  [12, 13], в то же время *in vivo*  $\beta$ -эндорфин стимулировал зимозаниндуцированную секрецию активных форм кислорода и угнетал спонтанную продукцию IL-1 $\beta$  и IL-10 перитонеальными макрофагами мыши [14].

Иммунорегуляторные эффекты β-эндорфина и эндоморфинов можно считать защитными для организма, ведь, как известно, кислородные радикалы оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие, с одной стороны усиливая микробицидный потенциал клеток врожденного иммунитета, но с другой — их интенсивная продукция может повреждать липидные мембраны клеток и угнетать иммунный ответ [15].

Помимо этого, направленность воздействия эндоморфинов, как и других регуляторных пептидов, зависит от концентрации, состава клеточ-

ной фракции и от наличия дополнительного активационного сигнала. Необходимо отметить. что продукцию АФК эндоморфины модулировали как в смешанной клеточной взвеси, так и во фракции нейтрофилов, а модуляция продукции цитокинов имела место только во фракции мононуклеаров и отсутствовала во фракции очищенных моноцитов, что может свидетельствовать о необходимости межклеточного взаимодействия для опиоидопосредованной регуляции цитокиновой продукции. Ранее было установлено, что В-эндорфин *in vitro* модулировал продукцию IL-1β мононуклеарами, но не очищенными моноцитами [13, 16]. Сравнительный анализ действия двух пептидов в общем показал их однонаправленное влияние на исследуемые параметры, однако, следует отметь, что у эндоморфина-2 спектр оказываемых эффектов был несколько шире и выражен сильнее.

Подводя итог, можно сказать, что в системе *in vitro* эффекты эндоморфинов по своему характеру сопоставимы с иммуномодулирующими эффектами других опиоидных пептидов, в частности эндорфинов и энкефалинов, и имеют мало

**Таблица 1.** Влияние эндоморфина-1 и эндоморфина-2 на поглотительную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови

Концентрация	Процент фагоцитоза, %			
пептида	нейтрофилы	моноциты		
Контроль	54.69 ± 5.47	$47.40 \pm 4.06$		
	Эндоморфин-1	•		
$10^{-6} \mathrm{M}$	$58.89 \pm 5.52$	52.99 ± 3.57*		
$10^{-8} \text{ M}$	$55.20 \pm 5.48$	$51.28 \pm 3.68*$		
$10^{-10}  \mathrm{M}$	$54.38 \pm 5.43$	$49.58 \pm 4.07$		
$10^{-12} \mathrm{M}$	$54.76 \pm 4.72$	$47.97 \pm 3.21$		
	Эндоморфин-2	!		
$10^{-6}  \mathrm{M}$	60.87 ± 5.96*	54.45 ± 3.54*		
$10^{-8}  \mathrm{M}$	$57.08 \pm 5.52$	$51.00 \pm 3.2*$		
$10^{-10}  \mathrm{M}$	$60.39 \pm 5.49*$	52.21 ± 3.56*		
10 <sup>-12</sup> M	$56.46 \pm 5.45$	$50.93 \pm 3.4$		

*Примечание:* \* -p < 0.05 по сравнению с контролем (n = 11).

общего с эффектами морфина, что, в свою очередь, доказывает имеющиеся существенные различия в механизме иммуномодулирующего действия между опиоидными агонистами пептидной и непептидной природы.

#### выводы

- 1. Установлено, что эндоморфин-1 угнетал продукцию  $A\Phi K$  фракцией лейкоцитов и нейтрофилов, стимулировал фагоцитоз моноцитов, увеличивал уровень IL-1 $\beta$  в спонтанных культурах и снижал концентрацию IL-10 в культурах стимулированных мононуклеаров.
- 2. Установлено, что эндоморфин-2 увеличивал спонтанную выработку  $A\Phi K$  нейтрофилами, но угнетал их стимулированную продукцию, также он снижал продукцию кислородных радикалов фракцией лейкоцитов, увеличивал уровень IL-1 $\beta$  в спонтанных культурах и снижал концентрацию IL-10 в культурах стимулированных мононуклеаров, помимо этого пептид повышал поглотительную активность как моноцитов, так и нейтрофилов.

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 экологии и генетики микроорганизмов — филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (Пермь), IRB00010009.

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

**Таблица 2.** Влияние эндоморфина-1 на уровень IL-1β и IL-10 в спонтанных и стимулированных зимозаном культурах мононуклеаров и моноцитов периферической крови

	Концентрация цитокина, пг/мл						
Концентрация	мононуклеары без индуктора ОЗ 150 мкг/мл		моно	циты			
			без индуктора	ОЗ 150 мкг/мл			
$IL-1\beta (n=8)$							
Контроль	$182.48 \pm 37.64$	307.97 ± 11.87	$123.12 \pm 21.45$	$267.45 \pm 38.14$			
$10^{-6} \mathrm{M}$	256.62 ± 36.88*	$316.66 \pm 11.85$	$158.69 \pm 27.69$	$266.78 \pm 33.77$			
$10^{-12} \mathrm{M}$	$215.39 \pm 42.2*$ $304.15 \pm 3.15$		$148.72 \pm 26.18$	$275.98 \pm 37.48$			
$IL-10 \ (n=6)$							
Контроль	$27.47 \pm 10.99$	$40.22 \pm 3.99$	$6.62 \pm 1.65$	$59.79 \pm 19.2$			
$10^{-6} \mathrm{M}$	$25.01 \pm 8.09$	$32.30 \pm 2.75$	$8.0 \pm 2.52$	$69.97 \pm 24.29$			
$10^{-12} \mathrm{M}$	$23.44 \pm 7.36$	$27.08 \pm 2.25$ *	$8.37 \pm 2.18$	$51.87 \pm 17.7$			

*Примечание*: \* – p < 0.05 по сравнению с контролем; ОЗ – опсонизированный зимозан.

Концентрация цитокина, пг/мл Концентрация мононуклеары моноциты без индуктора ОЗ 150 мкг/мл без индуктора ОЗ 150 мкг/мл IL-1 $\beta$  (n = 8)  $307.97 \pm 11.87$  $123.12 \pm 21.45$  $267.45 \pm 38.14$ Контроль  $182.48 \pm 37.64$  $10^{-6} M$  $220.54 \pm 20.91$  $316.18 \pm 3.24$  $150.19 \pm 30.91$  $286.34 \pm 40.19$  $10^{-12} \, \mathrm{M}$  $228.99 \pm 44.97*$  $336.67 \pm 9.99$  $153.95 \pm 28.34$  $262.49 \pm 32.69$ IL-10 (n = 6) $27.47 \pm 10.99$  $40.22 \pm 3.99$ Контроль  $6.62 \pm 1.65$  $59.79 \pm 19.2$  $10^{-6} M$  $25.01 \pm 7.62$  $27.92 \pm 2.44$ \*  $7.74 \pm 2.04$  $53.55 \pm 20.61$  $10^{-12} \, \mathrm{M}$  $23.31 \pm 8.61$  $20.10 \pm 3.15*$  $7.1 \pm 2.106$  $57.44 \pm 22.22$ 

**Таблица 3.** Влияние эндоморфина-2 на уровень IL-1β и IL-10 в спонтанных и стимулированных зимозаном культурах мононуклеаров и моноцитов периферической крови

Примечание: обозначения см. табл. 2.

**Финансирование работы.** Исследования проведены в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № AAAA-A19-119112290007-7.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Janecka A., Staniszewska R., Fichna J. Endomorphin analogs // Curr. Med. Chem. V. 14. № 30. P. 3201.
- 2. Pomorska D.K., Gach K., Janecka A. Immunomodulatory effects of endogenous and synthetic peptides activating opioid receptors // Mini-Rev. Med. Chem. 2014. V. 14. № 14. P. 1148.
- 3. *Bodnar R.J.* Endogenous opiates and behavior // Peptides. 2010. V. 31. P. 2325.
- 4. Fichna J., Janecka A., Costentin J., Do Rego J.C. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role // Pharmacol. Rev. 2007. V. 59. № 1. P. 88.
- 5. Sedqi M., Roy S., Ramakrishnan S. et al. Complementary DNA cloning of a mu-opioid receptor from rat peritoneal macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. V. 209. № 2. P. 563.
- 6. Lin X., Chen Q., Xue L.Y. et al. Endomorphins, endogenous opioid peptides, induce apoptosis in human leukemia HL-60 cells // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2004. V. 82. № 11. P. 1018.
- 7. Azuma Y., Ohura K. Endomorphins 1 and 2 inhibit IL-10 and IL-12 production and innate immune functions, and potentiate NF-jB DNA binding in THP-1 differentiated to macrophage-like cells // Scand. J. Immunol. 2002. V. 56. № 3. P. 260.
- 8. *Li W.Y.*, *Yang J.J.*, *Zhu S.H. et al.* Endomorphins and ohmefentanyl in the inhibition of immunosuppressant function in rat peritoneal macrophages: An experimen-

- tal in vitro study // Curr. Ther. Res. 2008. V. 69.  $\mathbb{N}_{2}$  1. P. 56.
- 9. Azuma Y., Ohura K., Wang P.L., Shinohara M. Endomorphins delay constitutive apoptosis and alter the innate host defense functions of neutrophils // Immunol. Lett. 2002. V. 81. № 1. P. 31.
- 10. *Tseng L.F., Narita M., Suganuma C. et al.* Differential antinociceptive effects of endomorphin-1 and endomorphin-2 in the mouse // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. V. 292. № 2. P. 576.
- Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system friend or foe // Br. J. Pharmacol. 2018. V. 175.
   № 14. P. 2717.
- 12. *Гейн С.В., Гилева С.Г., Чижова Е.Г.* Влияние β-эндорфина на микробицидную активность лейкоцитов у мужчин и женщин различных возрастных групп // Российский иммунологический журн. 2015. Т. 9(18). № 2(1). С. 772.
- 13. *Гейн С.В., Горшкова К.Г., Тендрякова С.П.* Роль β-эндорфина в регуляции продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 2. С. 175. *Gein S.V., Gorshkova K.G., Tendryakova S.P.* Role of β-endorphin in the regulation of proinflammatory cytokine production by peripheral blood monocytes in vitro // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. V. 143. № 2. P. 214.
- 14. *Гейн С.В., Баева Т.А., Небогатиков В.О.* Влияние β-эндорфина на продукцию *in vivo* активных форм кислорода IL-1β, TNF-α и IL-10 перитонеальными макрофагами мышей // Доклады академии наук. 2016. Т. 469. № 6. С. 749. *Gein S.V., Baeva T.A., Nebogatikov V.O.* Effects of β-endorphin on the production of reactive oxygen species, IL-1β, TNF-α, and IL-10 by murine peritoneal macrophages in vivo // Dokl. Biol. Sci. 2016. V. 469. № 1. P. 202.

- 15. Riquelme P., Tomiuk S., Kammler A. et al. IFN-γ-induced iNOS Expression in Mouse Regulatory Macrophages Prolongs Allograft Survival in Fully Immunocompetent Recipients // Mol. Ther. 2013. V. 21. № 2. P. 409.
- 16. *Гейн С.В., Баева Т.А., Гейн О.Н., Черешнев В.А.* Роль моноцитов в реализации эффектов β-эндорфина и селективных агонистов μ- и δ-опиатных рецепто-
- ров на пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 3. С. 111.

Gein S.V., Baeva T.A., Gein O.N., Chereshnev V.A. The role of monocytes in the effects of  $\beta$ -endorphin and selective agonists of  $\mu$ - and  $\delta$ -opiate receptors on the proliferative activity of peripheral blood lymphocytes // Human Physiology. 2006. V. 32. № 3. P. 346.

#### Effect of Endomorphins-1, 2 on Functional Activity of Neutrophils and Peripheral Blood Monocytes In Vitro

S. V. Gein<sup>a, b, \*</sup>, Ya. A. Kadochnikova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the RAS, Perm, Russia

<sup>b</sup>Perm State University, Perm, Russia

\*E-mail: gein@iegm.ru

Endomorphins are endogenous high-affinity selective agonists of the  $\mu$ -receptor, which is expressed on the cells of the immune system, due to which endomorphins can have an immunomodulatory effect. The aim of this work is to estimate the effect of endomorphin-1 and endomorphin-2 on the functional activity of monocytes and neutrophils in peripheral blood in vitro. It was found that endomorphin-1 reduced spontaneous production of reactive oxygen species by leukocytes and the intensity of respiratory explosion in stimulated neutrophil cultures. Endomorphin-2 oppressed spontaneous production of oxygen radicals by leukocytes fraction of peripheral blood, stimulated spontaneous production of reactive oxygen species by neutrophils fraction, but oppressed them the induced production. Endomorphin-1 increased the percentage of monocyte phagocytosis, enhanced spontaneous IL-1 $\beta$  production, and inhibited stimulated IL-10 production by mononuclears. Endomorphine-2 also enhanced spontaneous IL-1 $\beta$  production and reduced stimulated IL-10 production by mononuclears, stimulated the absorption activity of both neutrophils and monocytes. Thus, endomorphins are important modulators of the functional activity of innate immunity effector cells.

*Keywords:* endomorphins, reactive oxygen species, phagocytosis, leukocytes, neutrophils, monocytes, IL-1 $\beta$ , IL-10.

УЛК 612.395.5

# ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ 25(*OH*)*D* И КОМПОНЕНТОВ СОСТАВА ТЕЛА У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

© 2021 г. Г. Н. Кострова<sup>1, \*</sup>, С. И. Малявская<sup>1</sup>, А. В. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СГМУ Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, Архангельск, Россия

> \*E-mail: kostrovagn@yandex.ru Поступила в редакцию 15.07.2020 г. После доработки 30.10.2020 г. Принята к публикации 04.11.2020 г.

Дефицит витамина D связан с широким спектром патологических состояний. По результатам исследований, низкий уровень 25(OH)D ассоциирован с ожирением. Целью данного исследования было определение взаимосвязи концентрации 25(OH)D в сыворотке с индексом массы тела (ИМТ) и компонентами состава тела у лиц юношеского возраста. Проведена оценка концентрации 25(OH)D в плазме крови и компонентов состава тела методом биоимпедансометрии. У 75.6% обследованных выявлен дефицит витамина D различной степени выраженности. Медианные значения ИМТ составили  $21.0 (19.6; 22.9) \, \text{кг/m}^2$ , жировой массы тела (ЖМ)  $14.9 (10.8; 18.7) \, \text{кг. У всех участни-ков исследования с дефицитом и тяжелым дефицитом витамина <math>D$  показатели ИМТ, ЖМ и доли ЖМ были выше, чем у тех, кто имел уровень 25(OH)D выше  $20 \, \text{нг/мл.}$  Выявлена обратная ассоциация ИМТ, ЖМ и концентрации 25(OH)D. По данным логистического регрессионного анализа, показано влияние ИМТ на обеспеченность витамином D.

Kлючевые слова: витамин D, 25(OH)D, индекс массы тела, жировая масса тела, биоимпедансометрия.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060047

В последние два десятилетия произошел пересмотр роли витамина D. Вклад дефицита витамина D в патогенез различных заболеваний, в том числе внекостной патологии (болезней сердечнососудистой системы, различных форм рака и др.) отмечен многими обсервационными исследованиями. Вместе с тем, глобальная проблема дефицита витамина D нуждается в дальнейшем изучении, в том числе в рамках масштабных лонгитюдных исследований [1].

Оценка обеспеченности витамином D требует глубокого понимания причин, влияющих на уровень сывороточных метаболитов витамина D. Следует отметить сложность обмена витамина D в организме — существует более 50 его метаболитов. В клинической практике и большинстве научных исследований широкое распространение получила лабораторная оценка двух основных метаболитов: 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) и 1,25-дигидроксивитамина D3 или 1,25(OH)D [2].

Наиболее часто в качестве маркера обеспеченности витамином D используется сывороточный 25-гидроксивитамин  $D\left(25(OH)D\right)$  — циркулирующая форма витамина D как наиболее отчетливо связанная с показателями здоровья костной ткани [3]. По данным литературы, на концентрацию

25(OH)D в сыворотке крови могут влиять сезон, тип кожи или этническая принадлежность, общая активность на открытом воздухе, возраст, потребление провитамина D с пищей и ряд других факторов [4].

Поскольку витамин D является жирорастворимым витамином, концентрация его плазменных метаболитов зависит от общего количества жира в организме [5]. Метаболиты витамина D распределяются в организме, в том числе в жировой ткани различной локализации. Статус 25(OH)D в сыворотке тесно связан как с объемом подкожной, так и с висцеральной жировой тканями, измеренной с помощью мультидетекторной (мультиспиральной) компьютерной томографии [6], поэтому оценка общих запасов витамина D в организме может быть проведена путем изучения концентрации метаболитов и общей массы жировой ткани в организме [7].

Многие исследования показали, что уровень 25-гидроксивитамина D обратно связан с показателями ожирения, такими как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и процентное содержание жира в организме [8—10].

Предполагается несколько причин формирования такой зависимости при ожирении, в част-

ности, витамин D может в меньших количествах синтезироваться в коже вследствие малоподвижного образа жизни [11], подвергаться объемному разбавлению [12] и секвестрации в жировой ткани [13]. Подтверждением объемного разбавления витамина D являются результаты, указывающие, что количество витамина D, хранящегося в жировой ткани, значительно увеличивается после длительного приема высоких доз витамина D [14]. Напротив, потеря веса, особенно потеря жировой массы тела (ЖМ), приводила к увеличению сывороточного 25(OH)D при ожирении. [15]. Метаболиты витамина D могут также накапливаться в печени [16] и мышечной ткани [17]. В связи с выше изложенным, следует учитывать, что концентрация 25(OH)D может не отражать общих запасов витамина D в организме.

В снижении концентрации 25(ОН) D у больных с ожирением велика роль метаболических процессов в жировой ткани: жировая ткань экспрессирует рецепторы витамина D и обладает способностью синтезировать 1,25-дигидроксивитамин D, исследования *in vitro* показали, что 1,25-дигидроксивитамин D может ингибировать адипогенез и накопление липидов [18, 19]. Предполагается, что снижение уровня циркулирующего 25(OH)Dможет привести к увеличению массы тела и ЖМ в организме различными путями: низкий уровень витамина D вызывает повышение уровня паратгормона, что угнетает катехоламин-индуцированный липолиз и, таким образом, способствует накоплению жира, при ожирении отмечается повышенный катаболизм витамина D из-за местного действия 24-гидроксилазы, обнаруженной в жировой ткани человека [20–23]. Таким образом, низкий уровень 25(OH)D может способствовать развитию ожирения.

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи уровня 25(OH)D с параметрами массы тела у лиц без ожирения, немногочисленны, данных о связи статуса витамина D с жировой и мышечной массой тела в юношеском возрасте также мало.

Таким образом, целью настоящего исследования было определить взаимосвязь концентрации 25(OH)D в сыворотке с ИМТ и компонентами состава тела у лиц юношеского возраста.

#### **МЕТОДИКА**

Было проведено поперечное (одномоментное) исследование, в которое были включены 82 чел. юношеского возраста (от 18 до 20 лет), из них 14 (17%) юношей, 68 (83%) девушек. Исследование проводили в весенний период на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск). Объем исследова-

ния включал анкетирование, клинико-лабораторное и антропометрическое обследование, которые проводили в одно время. Лица, имеющие на момент обследования острые и/или хронические заболевания, а также принимавшие препараты или добавки витамина D не были включены в исследование. Количественное определение уровня 25(OH)D (25-гидроксивитамина D) в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа (наборы DRG Instruments GmbH, Германия). Пороговое значение чувствительности теста — 1.9 нг/мл. Нормальный уровень обеспеченности витамином D определяли при уровне 25(OH)D 30-80 нг/мл, недостаточность — при уровне в пределах 20-30 нг/мл, дефицит при 10-19 нг/мл, тяжелый дефицит – при менее 10 нг/мл, согласно критериям Международного общества эндокринологов [24].

Антропометрическое обследование включало в себя определение длины и массы тела с помощью стандартного антропометрического инструментария: ростомера и медицинских весов. Компонентный состав тела выявляли при помощи аппарата для биоимпедансометрии АВС-01 "Медасс" (Россия), позволяющего определять жировую массу, тощую безжировую массу, активную клеточную массу, массу скелетной мускулатуры, общее количество жидкости в организме, внеклеточную жидкость, основной обмен, удельный основной обмен [25]. Полученные биоимпедансометрические данные обследуемого фиксировали в компьютерной программе "АВС01-036" с автоматическим формированием итогового протокола. В данном исследовании использовали слелующие соматические показатели: ИМТ, кг/м<sup>2</sup>. ЖМ, кг, скелетно-мышечную массу тела (СММ), кг, долю СММ, %, долю ЖМ, %, тощую массу тела (ТМ), %. Данные были взяты из протокола обследования.

Дефицит массы тела определяли при значении ИМТ менее  $18.50~{\rm kr/m^2}$ , нормальная масса тела соответствовала ИМТ в диапазоне от  $18.50~{\rm дo}$  24.99  ${\rm kr/m^2}$ , избыточную массу тела выявляли при ИМТ от  $25.00~{\rm go}$  29.99  ${\rm kr/m^2}$ . В случае, если ИМТ был равен или выше  $30.00~{\rm kr/m^2}$ , регистрировали ожирение.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATA (Stata Corp., США). Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполняли при помощи критерия Шапиро—Уилка. В связи с тем, что для большинства показателей не наблюдалось нормального распределения значений, для статистического анализа использовали непараметрические методы. Выравнивание выборки по исследуемым параметрам не проводили, наличие выбросов по антропометрическим показателям (ИМТ) учитывали при анализе и ин-

Таблица 1.	ИМТ и компоненты состава тела в зависимости от пола,	Me(O25-O75)	,
тиолици т.	TIMIT II ROMINGHENTED COCTUDA TOMA D SADNETIMOCTITI OT HOMA,	1110 ( 0.23 ( 0.13)	

Пол	ИМТ	ЖМ, кг	Доля ЖМ, %	ТМ, кг	Свободная ММ, кг	Доля свободной ММ, %
Девушки, $n = 68$	20.6 (19.3–22.7)	14.9 (11.8–18.7)	25.8 (21.8–31.0)	41.9 (38.9–44.8)	20.6 (18.9–24.3)	49.5 (48.4–51.2)
Юноши, n = 14	22.9 (21.9–26.3)	14.2 (16.5–23.2)	18.8 (9.4–25.4)	62.2 (54.8–63.8)	35.8 (34.2–39.6)	54.7 (53.2–56.2)
<i>p</i> , тест Манна-Уитни	0.008	0.648	0.007	0.0001	0.0001	0.0001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЖМ – жировая масса тела, ТМ – тощая масса тела, ММ – мышечная масса тела.

**Таблица 2.** ИМТ и компоненты состава тела у девушек в зависимости от уровня 25(OH)D, Me(Q25-Q75)

Уровень 25( <i>OH</i> ) <i>D</i>	ИМТ	ЖМ, кг	Доля ЖМ, %	ТМ, кг	Свободная ММ, кг	Доля свободной ММ, %
Менее 20 нг/мл, $n = 37$	21.2	16.7	27.0	42.2	20.6	49.1
	(20.1–23.3)	(12.5–21.6)	(23.4–33.6)	(39.2–44.0)	(18.6–22.5)	(48.0–51.1)
20 и более нг/мл, <i>n</i> = 31	20.1	13.2	24.7	41.6	20.6	49.7
	(18.9–22.0)*	(10.7–17.1)*	(20.5–29.0)*	(38.9–45.4)	(19.4–22.8)	(49.1–51.2)

Примечание:  $*-p \le 0.05$  в сравнении с группой с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл. Остальные обозначения см. табл. 1.

терпретации данных. Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентили). При множественном сравнении независимых групп использовали тест Крускала—Уоллиса (для парных сравнений – критерий Манна-Уитни). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Для поиска факторов, влияющих на уровень 25(OH)D, применяли логистический регрессионный анализ (скорректированный и нескорректированный). В качестве зависимой переменной была представлена переменная "уровень витамина D 20 нг/мл", где уровень витамина D менее 20 нг/мл -1, уровень витамина Dболее 20 нг/мл - 2. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ). Критический уровень статистической значимости составил  $p \le 0.05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана концентрации 25(OH)D составила 21.5 (14.8; 28.6) нг/мл, половых различий в уровне 25(OH)D не выявлено. Распределение обследованных по уровню обеспеченности витамином D было следующим: нормальные показатели (25-OH витамин D более 30 нг/мл) — у 20 (24.4%), умеренный дефицит (концентрация 25-OH витамина D в плазме крови — 20-30 нг/мл) у 25 (30.5%), дефицит (25-OH витамин D-10-19 нг/мл) у 27 (33.1%) и тяжелый дефицит (25-OH витамин D < < 10 нг/мл) — у 10 (12.2%), соответственно.

Получены следующие значения ИМТ и компонентов состава тела: ИМТ 21.0 (19.6; 22.9)  $\kappa \Gamma/M^2$ ;

ЖМ 14.9 (10.8; 18.7) кг; доля ЖМ 25.0 (20.4; 30.8)%; ТМ 42.6 (39.3; 47.2); мышечная масса тела (ММ) 21.4 (19.5; 24.3) кг; доля ММ 50.1 (48.7; 51.8)%.

Доля лиц с ИМТ ниже  $18.5 \text{ кг/м}^2$  составила 11% (9 чел.), с ИМТ 18.6-24.99-77% (63 чел.), с ИМТ 25-30-8.5% (7 чел.), с ИМТ более 30-3.5% (3 чел.).

При анализе были выявлены значимые различия параметров ИМТ, доли ЖМ, ТМ, свободной ММ, доли свободной ММ в зависимости от пола (табл. 1). Учитывая выявленные половые различия ИМТ и компонентов состава тела, данные юношей и девушек в зависимости от уровня 25(OH)D были проанализированы отдельно.

Несмотря на то, что показатель ИМТ у юношей был выше, чем у девушек, доля ЖМ у девушек была значимо выше. Показатели ТМ, свободной ММ, доли свободной ММ у юношей значимо превышали таковые у девушек.

Медианные значения соматических показателей у юношей при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл и более 20 нг/мл значимо не различались. У девушек были выявлены значимо более высокие показатели ИМТ, ЖМ и доли ЖМ в группе с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл (табл. 2). Различия медианных значений соматических показателей в группах с границей уровня 25(OH)D 30 нг/мл как у юношей, так и у девушек, не выявлены.

В группе девушек выявлены значимые слабые отрицательные связи плазменного 25(OH)D с по-казателями доли ЖМ (R=-0.208, p=0.045) и положительные с показателями ТМ (R=+0.248, p=0.048)

Своболная Доля свободной ИМТ Пол ЖМ, кг Доля ЖМ, % ТМ, кг ММ, кг MM, % Девушки, 20.7 (19.2–22.7) 14.9 (11.8–18.7) 25.8 (21.8–31.0) 41.9 (38.9–44.8) 20.6 (18.9–22.7) 49.5 (48.4–51.2) n = 68Юноши. 18.8 (9.4–25.4) |62.2 (54.8–63.9) |34.2 (30.2–35.8) | 54.7 (53.2–56.2) 22.9 (21.9–26.3) 14.2 (6.5–23.2) n = 11p, тест 0.0001 0.108 0.049 0.0001 0.0001 0.0001 Манна-Уитни

**Таблица 3.** ИМТ и компоненты состава тела в группе без ожирения в зависимости от пола, Me(Q25-Q75)

Примечание: обозначения см. табл. 1.

**Таблица 4.** Влияние ИМТ на уровень 25(*OH*)*D* у лиц юношеского возраста

Независимая переменная	Нескорректированный логистически регрессионный анализ		Скорректированный логистически регрессионный анализ	
Пол	ОШ	p	ОШ	p
женский	1.00		1.00	
мужской	1.79	0.325	1.55	0.479
имт:				
16-18.5	8.00	0.050	7.47	0.059
18.5-24.99	5.69	0.036	5.42	0.043
25 и более	1.00		1.00	

 $\Pi$ римечание: ОШ — отношение шансов,  $p_{\text{тренд}} = 0.055$ .

= 0.021), свободной массы тела (R = +0.286, p = 0.009) и доли свободной массы тела (R = +0.281, p = 0.01). В группе юношей значимых корреляционных связей уровня 25(OH)D с показателями компонентов состава тела не выявлено.

На следующем этапе анализа было проведено исключение из группы лиц с ожирением (ИМТ 30 и более) — 3 чел. (юноши). Концентрация 25(OH)D в группах, как юношей, так и девушек без ожирения не различалась.

Медианные значения ИМТ и компонентов состава тела были следующими: ИМТ 20.9 (19.5; 22.8) кг/м²; ЖМ 14.4 (10.7; 18.5) кг; доля ЖМ 24.7 (20.3; 30.3)%; ТМ 42.4 (39.3; 46.9); ММ 21.3 (19.4; 23.9) кг; доля ММ 50.0 (45.7; 51.8)%.

Анализ данных в зависимости от пола (табл. 3) выявил статистически значимые различия медианных значений следующих параметров: ЖМ, доля ЖМ, ТМ, ММ, доля ММ, половых различий по показателю ИМТ не выявлено. Эти показате-

ли были значимо выше у юношей, за исключением доли ЖМ, которая была выше у девушек.

Различия медианных значений соматических показателей при отсутствии ожирения в группах с границей уровня 25(OH)D 30 нг/мл не выявлены.

У молодых лиц без ожирения показатель ИМТ был значимо выше в группе с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл, по сравнению с группой с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл — 20.3 (18.9; 22.3) и 21.8 (20.1; 23.2) соответственно (p=0.042).

У девушек без ожирения в группе с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл, по сравнению с группой с уровнем более 20 нг/мл, были выявлены значимо более высокие показатели ИМТ-20.1 (18.9; 22.0) и 21.2 (20.1; 23.3) соответственно, p=0.045, ЖМ - 16.7 (12.5; 21.6 и 13.2 (10.7; 17.1) соответственно, p=0.044, доли ЖМ - 27.8 (23.4; 33.6) и 24.7 (20.5; 29.0), p=0.028. У юношей, не имеющих ожирения, медианные значения компонентов состава тела как при пограничном уровне 25(OH)D 20 нг/мл, так и 30 нг/мл значимо не различались.

Результаты логистического регрессионного анализа (табл. 4) выявили, что ИМТ является значимым фактором, влияющим на уровень 25(OH)D, в частности, наличие ИМТ в рамках нормальных значений (18—24.99) в 5.4 раза увеличивало вероятность иметь концентрацию 25(OH)D выше 20 нг/мл.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У всех обследованных с дефицитом и тяжелым дефицитом витамина D показатели ИМТ, ЖМ и доли ЖМ были выше, чем у тех, кто имел уровень 25(OH)D выше 20 нг/мл. Полученные результаты соотносятся с данными ранее проведенных исследований (в том числе у детей и подростков) [25—29] и подтверждают наличие отрицательной ассоциации ИМТ и объема жировой ткани с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и важность влияния массы тела на колебания сывороточного уровня 25(OH)D.

Несмотря на четкие половые различия состава тела, полученные по результатам биоимпедансометрии, нами не были выявлены различия в уровнях 25(OH)D между группами юношей и девушек, дефицит витамина D был широко распространен у молодых лиц независимо от пола. Отсутствие половых различий в обеспеченности витамином D отмечено и другими авторами [30]. Данный результат может быть связан с небольшой выборкой. В ряде ранее проведенных исследований [31] были выявлены половые различия в статусе витамина D, однако по данным нашего исследования, по результатам логистического регрессионного анализа с корректировкой на пол, влияние ИМТ на обеспеченность витамином D сохранялось.

Важным является то, что различия в значениях ИМТ при разных уровнях 25(OH)D сохранились при анализе данных после исключения лиц с ожирением, ИМТ был значимо выше в группе с уровнем 25(OH)D ниже 20 нг/мл. Полученные данные демонстрируют возможность тканевого перераспределения витамина D у лиц юношеского возраста без ожирения.

Таким образом, результаты указывают на влияние ИМТ и компонентов состава тела на уровни 25(OH)D, что требуется учитывать при анализе результатов оценки обеспеченности в популяции и применения адекватных схем лечения дефицита витамина D.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У большинства обследованных лиц юношеского возраста отмечен дефицит и умеренный дефицит витамина D, половые различия в обеспеченности витамином D не обнаружены. Выявлена обратная ассоциация ИМТ, жировой массы тела и концентрации 25(OH)D. По данным логистиче-

ского регрессионного анализа, показано влияние ИМТ на концентрацию 25(OH)D.

Полученные результаты указывают на возможность тканевого перераспределения витамина D.

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 Северного государственного медицинского университета (Архангельск), протокол № 04/01-16 от 03.02.2016.

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

**Финансирование работы.** Исследование проведено при финансовой поддержке Северного государственного медицинского университета (Архангельск).

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (Архангельск).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Huang T., Afzal S., Yu C. et al.* Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99.012 Chinese and 106.911 European adults // BMC Med. 2019. V. 17. № 1. P. 160.
- 2. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В. и др.* Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 4. С. 9.
- 3. *Dawson-Hughes B.*, *Heaney R.P.*, *Holick M.F. et al.* Estimates of optimal vitamin D status // Osteoporos Int. 2005. V. 16. № 7. P. 713.
- Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017. V. 18. № 2. P. 153.
- Abbas M.A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017.
   V. 165(Pt. B). P. 369.
- 6. *Cheng S., Massaro J.M., Fox C.S. et al.* Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study // Diabetes. 2010. V. 59. № 1. P. 242.
- 7. Carrelli A., Bucovsky M., Horst R. et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women // J. Bone Miner Res. 2017. V. 32. № 2. P. 237.

- 8. Barja-Fernández S., Aguilera C.M., Martínez-Silva I. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index // J. Physiol. Biochem. 2018. V. 74. № 1. P. 111.
- 9. Chiang J.M., Stanczyk F.Z., Kanaya A.M. Vitamin D Levels, Body Composition, and Metabolic Factors in Asian Indians: Results from the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America Pilot Study // Ann. Nutr. Metab. 2018. V. 72. № 3. P. 223.
- 10. *Kim D., Kim J.* Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and adiposity measurements in the general Korean population // Nutr. Res. Pract. 2016. V. 10. № 2. P. 206.
- 11. *Yao Y., Zhu L., He L. et al.* A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity // Int. J. Clin Exp. Med. 2015. V. 8. № 9. P. 14977.
- 12. *Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // Am. J. Clin Nutr. 2000. V. 72. № 3. P. 690.
- 13. *Drincic A.T., Armas L.A., Van Diest E.E., Heaney R.P.* Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity // Obesity (Silver Spring). 2012. V. 20. № 7. P. 1444.
- 14. Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E. et al. Vitamin D(3) in fat tissue // Endocrine. 2008. V. 33. № 1. P. 90.
- 15. Pannu P.K., Zhao Y., Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of. obese subjects: a systematic review and metaregression analysis // Nutr. Res. 2016. V. 36. № 3. P. 201.
- 16. *Stumpf W.E.* Vitamin D and the digestive system // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2008. V. 33. № 2. P. 85.
- 17. Abboud M., Gordon-Thomson C., Hoy A.J. et al. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014. V. 144. Pt. A. P. 232.
- 18. Rayalam S., Della-Fera M.A., Ambati S. et al. Enhanced effects of 1,25(OH)(2)D(3) plus genistein on adipogenesis and apoptosis in 3T3-L1 adipocytes // Obesity (Silver Spring). 2008. V. 16. № 3. P.539.
- 19. *Kong J., Li Y.C.* Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. V. 290. № 5. P. E916.
- 20. Foss Y.J. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity // Med. Hypotheses. 2009. V. 72. № 3. P. 314.

- 21. *Mai X.M., Chen Y., Camargo C.A., Jr., Langhammer A.* Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study // Am. J. Epidemiol. 2012. V. 175. № 10. P. 1029.
- 22. *McCarty M.F., Thomas C.A.* PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight // Med. Hypotheses. 2003. V. 61. № 5–6. P. 535.
- 23. *Li J., Byrne M.E., Chang E. et al.* 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. V. 112. № 1–3. P. 122.
- 24. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. V. 96. № 7. P. 1911.
- 25. *Николаев Д.В., Руднев С.Г.* Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов // Спортивная медицина: наука и практика. 2012. № 2. С. 29.
- 26. Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. № 1. P. 157.
- 27. *Valtueña J., González-Gross M., Huybrechts I. et al.* Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2013. V. 59. № 3. P. 161.
- 28. *Tabesh M., Callegari E.T., Gorelik A. et al.* Associations between 25-hydroxyvitamin D levels, body composition and metabolic profiles in young women // Eur. J. Clin. Nutr. 2018. V. 72. № 8. P. 1093.
- 29. Barja-Fernández S., Aguilera C.M., Martínez-Silva I. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index // J. Physiol. Biochem. 2018. V. 74. № 1. P. 111.
- 30. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А., Рыжаенков В.Г. Половые различия взаимосвязей уровня 25-гидроксивитамина D и липидов крови у здоровых молодых людей // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 3. С. 125. Когlov А.І., Vershubsky G.G., Negasheva M.A., Ryzhaenkov V.G. Sex-related differences in the interrelations between the level of 25-hydroxyvitamin D and

blood lipids in the healthy young subjects // Human

Physiology. 2016. V. 42. № 3. P. 339.

## Associations between 25-Hydroxyvitamin D Levels and Body Composition in Young Adults

G. N. Kostrova<sup>a</sup>, \*, S. I. Malyavskaya<sup>a</sup>, A. V. Lebedev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia \*E-mail: kostrovagn@yandex.ru

Vitamin D deficiency is associated with wide range of pathologies. Some evidences have shown that low vitamin D circulating levels are related to fat mass and obesity. The aim of this study was to assess the relationship between serum 25 (OH)D and body mass index, body composition in young adults. The study included 82 young people (age from 18 to 20 years). The concentration of 25-OH vitamin D in blood plasma and BMI were studied. The Body composition parameters were evaluated by bioimpedansometry. In 75.6% of the ex-

amined individuals, vitamin D deficiency of varying severity was revealed. The median BMI was 21.0 (19.6; 22.9) kg/m<sup>2</sup>; body fat mass 14.9 (10.8; 18.7) kg. All subjects with a deficiency and severe deficiency of vitamin D had higher BMI, body fat mass and the proportion of body fat mass than those who had a 25 (OH)D level above 20 ng/mL. We found a negative association of BMI and adipose tissue volume with 25 (OH)D level. According to logistic regression analysis, the effect of BMI on vitamin D availability was shown.

Keywords: vitamin D, 25 (OH)D, body mass index, body fat mass, bioimpedansometry.

УЛК 612.821+159.95

# ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИЙ СИСТЕМ ВНИМАНИЯ И САМООЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

© 2021 г. О. М. Разумникова<sup>1, \*</sup>, И. В. Тарасова<sup>2</sup>, О. А. Трубникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

\*E-mail: razoum@mail.ru Поступила в редакцию 03.09.2020 г. После доработки 28.10.2020 г. Принята к публикации 24.11.2020 г.

Изучены особенности функций систем внимания (исполнительного контроля, бдительности и ориентационного внимания) и самооценки качества жизни при сравнении групп здоровых пожилых и молодых лиц, а также пациентов кардиологического центра. Установлено, что самооценка физического здоровья в группе здоровых пожилых была ниже, чем у молодых, но выше, чем у лиц с ишемической болезнью сердца, а психического здоровья — в двух последних группах ниже, чем в первой. Реорганизация систем внимания при ишемии головного мозга по сравнению со здоровыми лицами проявляется увеличением числа ошибок и времени селекции зрительно предъявленной информации, указывающим на ухудшение функций исполнительного контроля, меньшую бдительность и большее время реакции в системе ориентационного внимания, причем с самооценкой качества жизни в большей степени оказываются связаны функции системы бдительности, тогда как у здоровых пожилых — исполнительного контроля внимания.

Ключевые слова: системы внимания, самооценка здоровья, старение, ишемическая болезнь сердца.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060102

Увеличение продолжительности жизни и доли людей преклонного возраста в популяции с сопутствующим повышением вероятности ухудшения состояния здоровья усиливает интерес к изучению механизмов старения. В качестве наиболее стабильно наблюдаемых изменений функций мозга в пожилом возрасте выделяют ухудшение кратковременной памяти, тормозных процессов и скорости реакции, что приводит к снижению эффективности селекции информации и гибкости мышления и поведения в целом [1]. Эти изменения способствуют развитию старческой деменции, риск которой возрастает вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Известно, что когнитивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистой патологией сопровождаются уменьшением мозгового кровотока [4, 5] и другими нарушениями цереброваскулярных функций и нейронной активности [6-9], которые могут усугубляться после операции коронарного шунтирования (КШ) [10, 11], снижая таким образом качество жизни прооперированных больных.

Дополнительное к возрастным изменениям деятельности мозга повреждающее влияние сердечно-сосудистой патологии вызывается атеросклеротическим ремоделированием мозговых сосудов с увеличением их жесткости и нарушением ауторегуляции мозговой перфузии, что приводит к ухудшению метаболических процессов в нейронах [6, 12–16], хотя имеются сведения и об отсутствии влияния интенсивности кровотока в средней мозговой артерии на показатели внимания и памяти [17].

Связанные с атеросклерозом ишемические процессы затрагивают, в первую очередь, фронтальные и париетальные области коры [18], однако возрастные и патологические изменения их активности различаются по своей природе [19]. Эти отделы мозга рассматриваются также как нейроанатомический субстрат организации систем внимания [20—22], причем нейронные системы передней части мозга, ответственные за торможение иррелевантной информации и выбор релевантной, нарушаются при старении в первую очередь [23—26]. Вместе с этим показано,

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) – ГРЗ

	÷ ' '
Показатель	n = 62
Длительность анамнеза ИБС, $M\pm\sigma$ , лет	$5.35 \pm 2.50$
ФК по NYHA, n (%)	
II	52 (84)
III	10 (16)
Стенокардии ФК, n (%)	
I–II	40 (64)
III	22 (36)
Фракция выброса левого желудочка, $M\pm\sigma$ , %	$56.8 \pm 9.32$
Поражение коронарных артерий по шкале SYNTAX, $M\pm\sigma$ , балл	$23.7 \pm 8.63$
Стенозы внутренней сонной артерии <50%, л (%)	22 (36)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	16 (26)

что характеристики исполнительных функций являются лучшими предикторами качества жизни и степени развития старческой деменции [27-29]. Однако наряду с выводами о наиболее выраженных нарушениях в исполнительной системе внимания при относительной сохранности ориентационного внимания [30] имеются данные, указывающие на отсутствие возрастных различий в исполнительном контроле селекции информации [29]. Полагают, что причиной такого расхождения во мнениях может быть разная возрастная динамика изменений в отдельных субкомпонентах исполнительного контроля: процессах торможения, обновления и переключения информационных потоков [25] или его структуре [31]. Изучение возрастных особенностей показателей мозгового кровотока и внимания свидетельствует о взаимосвязи с разными формами внимания: негативной связи с селективным вниманием в группе молодых и с тонической бдительностью у пожилых [32]. В ходе выполненного недавно обзора литературы, представляющего результаты исследований систем внимания, также сделаны выводы о разных паттернах снижения их функций: бдительности при нормальном старении и исполнительного внимания на ранних фазах болезни Альцгеймера [33].

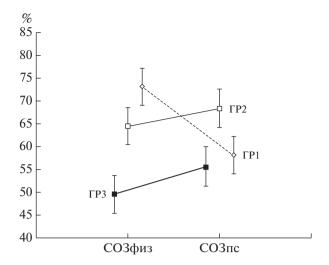
Методики субъективной оценки состояния здоровья широко используются как показатели эффективности лечения и реабилитационных мероприятий, в том числе после кардиохирургических вмешательств [34—37]. Целью настоящего исследования стало выяснение особенностей реорганизации функций систем внимания (исполнительного контроля, бдительности и ориентационного внимания) и самооценки качества жизни у здоровых пожилых и молодых лиц и у пациентов кардиологического центра. Решение этого вопроса с практической точки зрения важно для разработки нейрореабилитационных технологий восста-

новления когнитивных функций в постоперационный период кардиохирургических вмешательств или персонализированного когнитивного тренинга пожилых или молодых лиц.

#### МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие три группы: здоровые лица молодого возраста (n = 67, средний возраст  $18.8 \pm 0.5$  лет) (ГР1), здоровые лица пожилого возраста (n = 67, средний возраст  $64.1 \pm 0.6$  года) (ГР2) и пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированные в Научно-исследовательский институт комплексных проблем (г. Кемерово) сердечно-сосудистых заболеваний для выполнения планового коронарного шунтирования (КШ)  $(n = 62, \text{ средний возраст } 56.7 \pm 5.5 \text{ лет})$  (ГР3). ГР1 была представлена студентами очного отделения Факультета гуманитарного образования, а ГР2 – пенсионерами, посещающими лекции и практические занятия Народного факультета Новосибирского государственного технического университета. Клинико-анамнестические характеристики ГРЗ представлены в табл. 1.

Для анализа состояния исполнительной системы внимания часто используют задания с предъявлением конфликтующей или "неконгруэнтной" информации. Применение методики ANT (attention network test) позволяет определить эффективность деятельности не только исполнительной, но и ориентационной системы внимания и бдительности [38]. Целевым стимулом согласно этой методике является центральная стрелка, направление которой требуется определить в разных условиях селекции сигнала: при конгруэнтном (все пять стрелок направлены в одну сторону) или неконгруэнтном (центральная стрелка направлена в сторону, противоположную



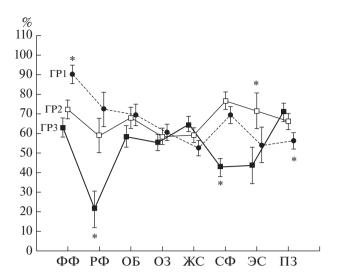
**Рис. 1.** Показатели самооценки физического (СОЗфиз) и психического здоровья (СОЗпс) в исследованных группах.

 $\Gamma P1$  — здоровые молодые,  $\Gamma P2$  — здоровые пожилые,  $\Gamma P3$  — пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС).

остальным) предъявлении и с предупреждающим появление целевого стимула центральным или двойным пространственно разнесенным намеком. Время предъявления всех 96 стимулов варьировало в пределах 400—1600 мс, предупреждающий намек (расположенный в центре экрана или там, где будет показан стимул) появлялся за 100 мс до целевого стимула. Регистрировали время реакции и количество ошибок для всех вариантов предъявления стимула с использованием специально разработанного программного обеспечения. На основе полученных данных вычисляли показатели функций трех систем внимания: исполнительной системы (ВРисп), бдительности (ВРбд) и ориентационного внимания (ВРор). Подробнее методика была описана ранее в работах [39, 40].

Для самооценки качества жизни использовали опросник SF-36, включающий 8 шкал: физическое функционирование ( $\Phi\Phi$ ), ролевое функционирование ( $\Phi\Phi$ ), ощущение боли ( $\Phi$ ), общее здоровье ( $\Phi$ 3), жизнеспособность ( $\Phi$ 6), социальное функционирование ( $\Phi$ 7), эмоциональное состояние ( $\Phi$ 8) и психическое здоровье ( $\Phi$ 8); первые четыре шкалы представляли интегральный показатель физического здоровья ( $\Phi$ 8), а четыре следующие — психического ( $\Phi$ 8), а четыре следующие — психического ( $\Phi$ 8), отражали максимальный уровень показателя, 0% — минимальный.

Для статистической обработки данных использовали методы дисперсионного, факторного и кластерного анализа с применением пакета программ *STATISTICA13 ru*.



**Рис. 2.** Профиль шкал *SF*-36 в трех исследованных группах.  $\Phi\Phi$  – физическое функционирование,  $P\Phi$  – ролевое функционирование, OB – ошущение боли, O3 – общее здоровье, WC – жизнеспособность,  $C\Phi$  – соци-

функционирование, ОБ — ошущение обли, ОЗ — общее здоровье, ЖС — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, ЭС — эмоциональное состояние, ПЗ — психическое здоровье. Остальные обозначения см. рис. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей самооценки здоровья. Дисперсионный анализ ANOVA выполняли для трех групп участников исследования и двух зависимых переменных СОЗфиз и СОЗпс или 8 зависимых переменных: показателей шкал SF-36. Был обнаружен значимый эффект фактора ГРУППА  $(F(2,193) = 17.51; p < 0.00001; \eta^2 = 0.15),$  обусловленный меньшими значениями самооценки состояния здоровья в ГРЗ по сравнению с ГР2 или ГР1 (52.6  $\pm$  1.8; 66.5  $\pm$  1.8 и 65.7  $\pm$  1.8, соответственно), а также его взаимодействие с показателями восьми шкал SF-36 (F(14,1351) = 22.73; p < $< 0.00001; \eta^2 = 0.19$ ) и интегральных показателей СОЗфиз и СОЗпс (F(2,193) = 31.56; p < 0.00001,  $\eta^2 = 0.25$ ). На рис. 1 показаны соотношения СОЗфиз и СОЗпс для трех исследованных групп, а на рис. 2 - всех шкал *SF*-36.

Согласно post-hoc анализу обнаруженных эффектов ГР3 характеризовалась достоверно более низким показателем СОЗфиз по сравнению с ГР2 или ГР1 (p < 0.00002 с поправкой Бонферрони), а СОЗпс — только по сравнению с ГР2 (p < 0.0004). Следует также отметить большие значения физического, чем психического здоровья в ГР1 (p < 0.000001) при тенденции к обратному соотношению этих компонентов в ГР2 и ГР3 (рис. 1).

Максимально низкий уровень в ГР3 отмечен для шкал "ролевое функционирование", "социальное функционирование" и "эмоциональное

Шкалы	Γ	P1		ГР2			ГР3	
<i>SF</i> -36	Ф1_П3	Ф2_Ф3	Ф1_П3	Ф2_Ф3 + П3	Ф3_Ф3	Ф1	Ф2	Ф3
ФФ	-0.030	0.565	-0.035	0.246	0.765	0.604	-0.567	0.179
РΦ	0.503	0.508	-0.042	0.804	0.137	0.013	-0.132	0.872
ОБ	0.162	0.793	0.225	0.608	0.397	0.471	-0.527	0.464
О3	0.145	0.706	0.353	0.030	0.750	0.848	-0.036	0.005
ЖС	0.673	0.416	0.679	0.039	0.442	0.648	0.106	0.603
СФ	0.797	0.005	0.486	0.678	-0.006	0.151	0.797	0.087
ЭС	0.769	-0.065	0.662	0.488	0.051	0.218	0.069	0.813
П3	0.835	0.337	0.873	0.088	0.096	0.641	0.327	0.437
Expl. Var	2.678	1.995	2.076	1.785	1.531	2.205	1.376	2.230
Prp. Totl	0.335	0.249	0.259	0.223	0.191	0.276	0.172	0.279

**Таблица 2.** Факторная структура показателей самооценки состояния здоровья в группах здоровых молодых (ГР1), здоровых пожилых (ГР2) и пациентов с ИБС (ГР3)

Примечание:  $\Phi\Phi$  — физическое функционирование,  $P\Phi$  — ролевое функционирование, OF — ошущение боли, OS — общее здоровье, KC — жизнеспособность,  $C\Phi$  — социальное функционирование, OC — эмоциональное состояние, OC — представляющих шкалы физического здоровья, OC — представляющих шкалы физического здоровья у представляющих шкалы у предст

состояние" (рис. 2). По первым двум шкалам ГРЗ достоверно отличалась от ГР2 или ГР1 (p < 0.0001), а по ЭС — только с ГР2. ГР1 характеризовалась значительно более высоким по сравнению с другими группами уровнем шкалы "физическое здоровье, но низким — "психическое здоровье" (p < 0.0001).

Обнаруженные возрастные различия в соотношении СОЗфиз и СОЗпс соответствуют ранее полученному такому же эффекту с привлечением других групп испытуемых [43] и при сравнении этих интегральных компонентов оценки качества жизни пациентов кардиологических клиник в Нидерландах [44, 45]. Следовательно, состояние психического здоровья можно рассматривать как устойчивый резерв поддержания сравнительно высокого качества жизни в пожилом возрасте, в том числе и при наличии сердечно-сосудистой патологии. Особенно низкие в ГРЗ значения по шкалам РФ и СФ отражают возникшие в связи с заболеванием физические ограничения не только в профессиональной и повседневной деятельности, но и в социальной коммуникации. Примечательно, что наиболее существенное снижение РФ и относительная сохранность ПЗ являются устойчивой характеристикой самооценки качества жизни у пациентов разных кардиологических клиник, и применение методики SF-36 рассматривается как информативный способ определения степени улучшения состояния здоровья после операции КШ [44, 46-49].

Факторный анализ показателей самооценки состояния здоровья с использованием вращения нормализованный варимакс выполняли отдельно для каждой из трех групп. В ГР1 переменные

сформировали два фактора, а в двух других — три фактора, представляющих, соответственно, 58,67 и 73% дисперсии показателей SF-36 (табл. 2).

Как видно из табл. 2, показатели SF-36 в ГР1 объединяются в два фактора, отражающих шкалы психического и физического здоровья ( $\Phi$ 1\_П3 и  $\Phi$ 2\_ $\Phi$ 3), тогда как в ГР2 наряду с этими факторами ( $\Phi$ 1\_П3 и  $\Phi$ 3\_ $\Phi$ 3) выделяется еще один фактор, в котором имеются нагрузки как шкал Р $\Phi$  и ОБ (компонентов физического здоровья), так и С $\Phi$  (компонента психического здоровья). В ГР3 все выделенные факторы составлены из показателей, отражающих и физическое, и психическое состояние, причем в  $\Phi$ 2 показатели С $\Phi$ ,  $\Phi\Phi$  и ОБ имеют разный знак.

Можно предположить, что объединение шкал самооценки физического и психического здоровья в каждом из трех факторов, выделенных в ГРЗ, отражает эффект "дедифференциации", который был предложен для объяснения возрастной реорганизации когнитивных функций и регионарной активности нейронных систем мозга [50–53]. Причем, этот эффект, как показывает сравнение факторной структуры показателей SF-36 в трех группах, появляется в группе пожилых и усиливается в группе пациентов, указывая на возрастающую роль психологического компонента в самооценке состояния здоровья.

Анализ показателей систем внимания также выполняли с фактором ГРУППА (3), в качестве зависимых переменных рассматривали ошибки (ОШ) или показатели времени реакции в системах внимания: исполнительной, бдительности и ориентационного внимания (ВРисп, ВРбд и ВРор, соответственно). Обнаружен достоверный эффект

**Таблица 3.** Показатели функций систем внимания в группах здоровых молодых ( $\Gamma$ P1), здоровых пожилых ( $\Gamma$ P2) и пациентов с ИБС ( $\Gamma$ P3)

Переменная	ГР1	ГР2	ГР3	
Ошибки (ОШ)	1.1 ± 0.2**	$1.4 \pm 0.2$	$2.0 \pm 0.2$	
ВРисп	$85.8 \pm 5.7**$	$104.8 \pm 5.3$	$111.7 \pm 5.7$	
ВРбд	$25.5 \pm 4.8$	$29.2 \pm 4.6*$	$15.4 \pm 4.8$	
BPop	$24.0 \pm 5.3*$	$5.4 \pm 5.0**$	$40.0 \pm 5.3$	

Примечание: ВРисп — время реакции исполнительной системы внимания, ВРбд — бдительности, ВРор — ориентационного внимания; остальные обозначения см. табл. 2; \* -p < 0.05; \*\* -p < 0.01 при сравнении ГР3 с группами ГР2 и ГР1.

фактора ГРУППА для ОШ (F(2, 200) = 4.37; p == 0.014;  $\eta^2 = 0.04$ ), обусловленный большим числом ошибок в ГРЗ по сравнению с ГР1 или ГР2 (табл. 3, p = 0.06 при сравнении с ГР2 и p = 0.004при сравнении с ГР1). Достоверные эффекты также получены для ВРисп (F(2, 200) = 5.62; p = 0.004;  $\eta^2 = 0.05$ ) и BPop (F(2, 200) = 11.52; p = 0.00002;  $\eta^2 = 0.10$ ), и на уровне тенденции для ВРбд  $(F(2, 200) = 2.27; p = 0.11; \eta^2 = 0.02)$ . Результаты post-hoc анализа этих эффектов представлены в табл. 3. Они указывают, что ГРЗ характеризуется большим ВРисп по сравнению с ГР1 (различия между ГР2 и ГР3 также достоверны, p = 0.016); меньшим ВРбд по сравнению с ГР2; и большим ВРор по сравнению с двумя другими группами. ВРор в ГР2 было значимо меньше, чем в ГР1, p == 0.01.

Связанное с ишемией мозга снижение эффективности селекции информации и памяти как в дооперационный период, так и после КШ показано во многих исследованиях [40, 54–56]. Поэтому основное внимание уделяется возможностям послеоперационного восстановления когнитивных функций вследствие тренировки и

активации когнитивных резервов мозга. Наблюдаемые в этом направлении положительные результаты [55, 57, 58] однако существенно различаются в зависимости от используемых методик и, соответственно, психометрических показателей когнитивных процессов, групп сравнения, а также затраченного времени тренировки и фиксации параметров.

Обнаруженные нами изменения в функциях трех систем внимания для ГРЗ указывают на их реорганизацию, обусловленную не только фактором возраста (применительно к исполнительной системе внимания), но и возникшей вследствие сердечно-сосудистого заболевания ишемии головного мозга (повышение времени ориентационного внимания и снижение бдительности). Так как система ориентационного внимания имеет корковое представительство в париетальных отделах коры, а бдительности — в правом полушарии [21, 22], то следует заключить, что обнаруженные изменения селективных процессов отражают нарушения цереброваскулярных функций и нейронной активности, преимущественно в задней части правого полушария. В пользу такой гипотезы свидетельствует положительная связь показателя системы бдительности и правополушарной мощности  $\theta$ -ритма [40], который рассматривается как коррелят поддерживающего внимания и исследования пространства [59, 60].

Факторный анализ показателей внимания, выполненный для каждой группы, выявил для каждой из них по два фактора, описывающих 55—61% дисперсии переменных, однако состав этих факторов, максимальную нагрузку в которых имели показатели исполнительной системы внимания или бдительности, был разным (табл. 4).

В ГРЗ в первом факторе наряду с ВРисп максимальную нагрузку имел показатель ОШ, а второй был представлен ВРбд и ВРор, причем с разным

**Таблица 4.** Факторная структура показателей внимания в группах пациентов с ИБС (ГР3), здоровых пожилых (ГР2) и здоровых молодых (ГР1)

Переменная	ГР3		Γ	P2	ГР1	
Переменная	Ф1_исп	Ф2_бд	Ф1_бд	Ф2_исп	Ф1_бд	Ф2_исп
Ошибки	0.681	-0.202	-0.654	0.099	0.103	0.470
ВРисп	0.771	0.149	-0.308	0.829	-0.182	0.806
ВРбд	0.176	0.787	0.715	-0.026	0.751	0.371
BPop	0.221	-0.625	0.548	0.637	0.747	-0.321
Expl. Var	1.139	1.073	1.334	1.103	1.165	1.111
Prp. Totl	0.285	0.268	0.333	0.276	0.291	0.278

Примечание: обозначения см. табл. 2 и 3.

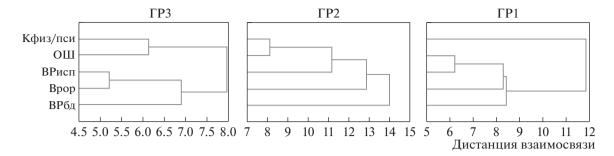


Рис. 3. Дендрограммы для показателей самооценки здоровья и функций систем внимания в группах пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (ГРЗ), здоровых пожилых (ГР2) и здоровых молодых (ГР1). Кфиз/пси — отношение интегрального показателя физического здоровья к психическому, ОШ — количество ошибок при тестировании систем внимания, ВРисп — время реакции исполнительной системы внимания, ВРор — ориентационной системы, ВРбд — бдительности.

знаком. В ГР2 показатели ОШ и ВРбд составили первый фактор, а ВРисп и ВРор — второй; а в ГР1, соответственно, ВРбд и ВРор — первый и ВРисп — второй.

Согласно выделенной факторной структуре показателей селекции экспериментальных стимулов повышение ВРбд, которое в ГРЗ оказывается низким по сравнению с другими группами, не обеспечивает уменьшение ошибок селекции, как это наблюдается в ГР2 (табл. 4, Ф1\_бд в ГР2). Более того, увеличение времени на принятие решения (ВРисп) не приводит к снижению ОШ (табл. 4, Ф1\_исп в ГР3), что указывает на низкую эффективность функций исполнительного контроля внимания при ишемии мозга.

Для выяснения особенностей соотношения функций систем внимания и самооценки состояния здоровья в группах был выполнен иерархический кластерный анализ с предварительной стандартизацией рассматриваемых переменных, использованием метода полной связи и евклидовой метрики. Учитывая тесную связь интегральных показателей физического и психического здоровья в каждой группе (0.47 < r < 0.58 при p < 0.0001), в качестве общего информативного показателя было взято их соотношение: Кфиз/пси. Полученные результаты кластеризации для каждой группы представлены на рис. 3.

Согласно выделенному в каждой группе составу кластеров ГРЗ отличается наиболее тесной связью Кфиз/пси с ВРбд, а ГР2 — с ОШ, тогда как в ГР1 ОШ и ВРисп формируют один кластер, который далее объединяется с показателями других систем внимания, и только на последнем шаге Кфиз/пси связано с общим кластером разных функций внимания.

Следовательно, согласно полученным данным показатель функции системы бдительности оказывается наиболее тесно связанным соотношением самооценки физического и психического здоровья при ишемической болезни сердца. Этот

вывод согласуется с данными о более выраженной связи мозгового кровотока и бдительности у пожилых лиц [16], которая, по-видимому, становится доминирующей при кардиологической патологии.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ухудшение самооценки состояния физического здоровья у пациентов с ИБС по сравнению с группами не только молодых, но и здоровых пожилых людей сопровождается тесной связью его показателей с состоянием психического здоровья. Реорганизация систем внимания, обусловленная ишемией головного мозга у пациентовкандидатов на кардиохирургическое вмешательство, проявляется большим числом ошибок и временем селекции зрительно предъявленной информации, указывающим на ухудшение функций исполнительного контроля, меньшую бдительность и большее время реакции в системе ориентационного внимания, причем функции системы блительности оказываются в большей степени связаны с самоопенкой качества жизни. В молодом возрасте при самооценке здоровья выделяются факторы психического и физического здоровья, а в пожилом - происходит их "дедифференциация" с повышением интегрального компонента психического здоровья по сравнению с физическим, что сопровождается связью функций исполнительной системы внимания и соотношения этих компонентов самооценки здоровья.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальными биоэтическими комитетами НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) и Новосибирского государственного технического университета (Новосибирск).

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

**Финансирование работы.** Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект № 19-29-01017).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Р.М. Суслову за разработку программного обеспечения методики для определения функций систем внимания (A.c. 2012617379 от 16.08.2012).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 3.
- 2. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1862. № 5. P. 860.
- 3. *Iadecola C., Duering M., Hachinski V. et al.* Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. V. 73. № 25. P. 3326.
- 4. Samieri C., Perier M.C., Gaye B. et al. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia // JAMA. 2018. V. 320. № 7. P. 657.
- SepehriShamloo A., Dagres N., Müssigbrodt A. et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: New insights and future directions // Heart Lung Circ. 2020. V. 29. № 1. P. 69.
- 6. Catchlove S.J., Macpherson H., Hughes M.E. et al. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging // PLoS One. 2018. V. 13. № 5. P. e0197055.
- Singer J., Trollor J.N., Baune B.T. et al. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review // Ageing Res. Rev. 2014. V. 15. P. 16.
- 8. Wendell C.R., Waldstein S.R., Ferrucci L. et al. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia // Stroke. 2012. V. 43. № 12. P. 3319.
- 9. Xu X., Wang B., Ren C. et al. Age-related impairment of vascular structure and functions // Aging Dis. 2017. V. 8. № 5. P. 590.
- 10. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Изменения биоэлектрической активности мозга, ассоциированные со стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // Сибирский научный медицинский журн. 2017. Т. 37. № 3. С. 32.
- 11. *Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L.* EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2018. V. 46. № 5–6. P. 275.

- 12. Семенютин В.Б., Асатурян Г.А., Никифорова А.А. Критические стенозы внутренних сонных артерий: церебральная ауторегуляция в ипсилатеральном бассейне // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 8. С. 76.
- 13. *De la Torre J.C.* Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease // J. Alzheimers. Dis. 2012. V. 32. № 3. P. 553.
- 14. *De la Torre J.C.* Are major dementias triggered by poor blood flow to the brain? Theoretical considerations // J. Alzheimers Dis. 2017. V. 57. № 2. P. 353.
- Highton D., Ghosh A., Tachtsidis I. et al. Monitoring cerebral autoregulation after brain injury: multimodal assessment of cerebral slow-wave oscillations using nearinfrared spectroscopy // Anesth. Analg. 2015. V. 121. № 1. P. 198.
- 16. *Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z.* Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2017. V. 312. № 1. P. H1.
- 17. Smith P.J., Browndyke J.N., Monge Z.A. et al. Longitudinal changes in regional cerebral perfusion and cognition after cardiac operation // Ann. Thorac. Surg. 2019. V. 107. № 1. P. 112.
- 18. Wählin A., Nyberg L. At the heart of cognitive functioning in aging // Trends. Cogn. Sci. 2019. V. 23. № 9. P. 717.
- 19. *McAleese K.E., Walker L., Graham S. et al.* Parietal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with cortical neurodegenerative pathology, but not with small vessel disease // Acta Neuropathol. 2017. V. 134. № 3. P. 459.
- 20. Banich M.T., Milham M.P., Atchley R.A. et al. Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': Evidence from fMRI // Brain. Res. Cogn. Brain. Res. 2000. V. 10. № 1–2. P. 1.
- 21. *Petersen S.E., Posner M.I.* The attention system of the human brain: 20 years after // Annu. Rev. Neurosci. 2012. V. 35. P. 73.
- 22. *Posner M.I.*, *Petersen S.E.* The attention system of the human brain // Annu. Rev. Neurosci. 1990. V. 13. P. 25.
- 23. *Gamboz N., Zamarian S., Cavallero C.* Age-related differences in the attention network test (ANT) // Exp. Aging Res. 2010. V. 36. № 3. P. 287.
- 24. Luks T.L., Oliveira M., Possin K.L. et al. Atrophy in two attention networks is associated with performance on a Flanker task in neurodegenerative disease // Neuropsychologia. 2010. V. 48. № 1. P. 165.
- 25. *Maldonado T., Orr J.M., Goen J.R.M., Bernard J.A.* Age differences in the subcomponents of executive functioning // J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. 2020. V. 75. № 6. P. e31.
- 26. Williams R.S., Biel A.L., Wegier P. et al. Age differences in the Attention Network Test: Evidence from behavior and event related potentials // Brain Cogn. 2016. V. 102. P. 65.
- 27. Cahn-Weiner D.A., Farias S.T., Julian L. et al. Cognitive and neuroimaging predictors of instrumental activities of daily living // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2007. V. 13. № 5. P. 747.

- 28. Clark L.R., Schiehser D.M., Weissberger G.H. et al. Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults // J. Int. Neuropsychological Society. 2012. V. 18. № 1. P. 118.
- 29. Davis J.C., Marra C.A., Najafzadeh M., Liu-Ambrose T. The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women // BMC Geriatr. 2010. V. 10. P. 16.
- 30. Zhou S., Fan J., Lee T.M.C. et al. Age-related differences in attentional networks of alerting and executive control in young, middle-aged, and older Chinese adults // Brain Cogn. 2011. V. 75. № 2. P. 205.
- 31. Bock O., Haeger M., Voelcker-Rehage C. Structure of executive functions in young and in older persons // PLoS ONE. 2019. V. 14. № 5. P. e0216149.
- 32. Bertsch K., Hagemann D., Hermes M. et al. Resting cerebral blood flow, attention, and aging // Brain Res. 2009. V. 1267. P. 77.
- 33. *McDonough I.M., Wood M.M., Miller W.S., Jr.* A review on the trajectory of attentional mechanisms in aging and the Alzheimer's disease continuum through the Attention Network Test // Yale J. Biol. Med. 2019. V. 92. № 1. P. 37.
- 34. *Базылев В.В., Гальцева Н.В.* Результаты ранней физической реабилитации пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Клиницист. 2017. Т. 11. № 3–4. С. 34.
- 35. *Никонов С.Ф., Олофинская И.Е., Багиян Л.С.* Исследование качества жизни у пожилых больных после операции на сердце // Качественная клиническая практика. 2003. № 1. С. 56.
- 36. *Hokkanen M., Järvinen O., Huhtala H., Tarkka M.R.* A 12-year follow-up on the changes in health-related quality of life after coronary artery bypass graft surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014. V. 45. № 2. P. 329.
- 37. *Jokinen J.J., Hippeläinen M.J., Turpeinen A.K. et al.* Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: a review of randomized controlled trials // J. Card. Surg. 2010. V. 25. № 3. P. 309.
- 38. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks // J. Cogn. Neurosci. 2002. V. 14. № 3. P. 340.
- 39. *Разумникова О.М., Вольф Н.В.* Реорганизация связи интеллекта с характеристиками внимания и памяти при старении // Журн. высш. нерв. деят. 2017. Т. 67. № 1. С. 55.
- 40. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь между функционированием сети внимания и спонтанной ЭЭГ-активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский научный медицинский журн. 2019. Т. 39. № 2. С. 62.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.
- 42. *Ware J.E., Kosinski M.A., Gandek B.G.* SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. 1993. 316 p.
- 43. *Разумникова О.М.*, *Прохорова Л.В.*, *Яшанина А.А.* Возрастные особенности взаимосвязи интеллекта

- и самооценки качества жизни // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 353.
- 44. Blokzijl F., Houterman S., van Straten B.H.M. et al. Quality of life after coronary bypass: a multicentre study of routinely collected health data in the Netherlands // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2019. V. 56. № 3. P. 526.
- 45. Verwijmeren L., Noordzij P.G., Daeter E.J. et al. Preoperative determinants of quality of life a year after coronary artery bypass grafting: a historical cohort study // J. Cardiothorac. Surg. 2018. V. 13. № 1. P. 118.
- 46. *Baig K., Harling L., Papanikitas J. et al.* Does coronary artery bypass grafting improve quality of life in elderly patients? // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2013. V. 17. № 3. P. 542.
- 47. *Kiebzak G.M.*, *Pierson L.M.*, *Campbell M.*, *Cook J.W.* Use of the SF36 general health status survey to document health-related quality of life in patients with coronary artery disease: Effect of disease and response to coronary artery bypass graft surgery // Heart Lung. 2002. V. 31. № 3. P. 207.
- 48. Lindsay G., Hanlon P., Smith L.N., Wheatley D.J. Assessment of changes in general health status using the short-form 36 questionnaire 1 year following coronary artery bypass grafting // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. V. 18. № 5. P. 557.
- 49. *Pačarić S., Turk T., Erić I. et al.* Assessment of the Quality of Life in patients before and after Coronary Artery Bypass Grafting (CABG): A prospective study // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2020. V. 17. № 4. P. 1417.
- 50. Goh J.O. Functional dedifferentiation and altered connectivity in older adults: Neural accounts of cognitive aging // Aging Dis. 2011. V. 2. № 1. P. 30.
- 51. *Hertzog C., Bleckley M.K.* Age differences in the structure of intelligence. Influences of information processing speed // Intelligence. 2001. V. 29. № 3. P. 191.
- 52. *Koen J.D., Srokova S., Rugg M.D.* Age-related neural dedifferentiation and cognition // Curr. Opin. Behav. Sci. 2020. V. 32. P. 7.
- 53. St-Laurent M., Abdi H., Bondad A., Buchsbaum B.R. Memory reactivation in healthy aging: evidence of stimulus-specific dedifferentiation // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 12. P. 4175.
- 54. *Трубникова О.А., Каган Е.С., Куприянова Т.В. и др.* Нейропсихологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. № 1. С. 112.
- 55. Ajtahed S.S., Rezapour T., Etemadi S. et al. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving Quality of Life: An interventional trial // Front. Psychol. 2019. V. 10. P. 1759.
- Szwed K., Pawliszak W., Anisimowicz L. et al. Short-term outcome of attention and executive functions from aorta no-touch and traditional off-pump coronary artery

- bypass surgery // World J. Biol. Psychiatry. 2014. V. 15. № 5. P. 397.
- 57. De Tournay-Jetté E., Dupuis G., Denault A. et al. The benefits of cognitive training after a coronary artery bypass graft surgery // J. Behav. Med. 2012. V. 35. № 5. P. 557
- 58. Eryomina O.V., Petrova M.M., Prokopenko S.V. et al. The effectiveness of the correction of cognitive impairment using computer-based stimulation programs for
- patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery // J. Neurol. Sci. 2015. V. 358.  $\mathbb{N}$ 0 1–2. P. 188.
- 59. *Oken B.S.*, *Salinsky M.* Alertness and attention: basic science and electrophysiologic correlates // J. Clin. Neurophysiol. 1992. V. 9. № 4. P. 480.
- 60. Senoussi M., Moreland J.C., Busch N.A., Dugué L. Attention explores space periodically at the theta frequency // J. Vis. 2019. V. 19. № 5. P. 22.

## Specificity of Functions of Attention Systems and Self-Assessment of Health State Associated with Age and Coronary Heart Disease

O. M. Razumnikova<sup>a, \*</sup>, I. V. Tarasova<sup>b</sup>, O. A. Trubnikova<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia
<sup>b</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
\*E-mail: razoum@mail.ru

The specificity of the functions of attention systems (executive control, alerting, and orienting) and self-assessment of the quality of life were studied when comparing groups of healthy elderly and young people and patients of the cardiological center. It was found that self-esteem of physical health in the group of healthy elderly was lower than in young people, but higher than in people with coronary heart disease, and mental health in the last two groups was lower than in the first. The reorganization of attention systems in cerebral ischemia in comparison with healthy individuals is manifested by an increase in the number of errors and the selection time of visually presented information, indicating a decline in the functions of executive control, less alerting and a longer reaction time in the orienting system, and with self-assessment of the quality of life the functions of the alerting system are related, while in healthy elderly people — the executive control of attention.

Keywords: attention systems, self-assessment of health, aging, ischemic heart disease.

УЛК 57.022:57.023

# ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ КАЛЬЦИЙ-ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ БЕЛКОВ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

© 2021 г. Д. С. Кондратьева<sup>1, \*</sup>, Е. А. Арчаков<sup>1</sup>, Э. Ф. Муслимова<sup>1</sup>, С. А. Афанасьев<sup>1</sup>, С. В. Попов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский центр РАН, Томск, Россия \*E-mail: dina@cardio-tomsk.ru Поступила в редакцию 08.07.2020 г. После доработки 19.03.2021 г. Принята к публикации 10.04.2021 г.

Цель данной работы — исследовать связь уровня экспрессии  $Ca^{2^+}$ -ATФ-азы (SERCA2a) и кальсеквестрина (CASQ2) со структурно-функциональными характеристиками сердца пациентов, имеющих постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП). В исследование включено 40 пациентов с длительно персистирующей формой ФП. Пациентам была выполнена радиочастотная аблация (РЧА), во время которой была взята биопсия ткани миокарда из левого желудочка. Показатели внутрисердечной гемодинамики регистрировали из стандартных эхокардиографических позиций. Определение содержания белков SERCA2a и CASQ2 в миокарде проводили методом иммуноблоттинга. Выявлена корреляционная связь между уровнем экспрессии SERCA2a и CASQ2 в кардиомиоцитах с размером левого предсердия. У пациентов, имевших более высокие величины конечно-диастолического и конечно-систолического объемов сердца, наблюдался более высокий уровень экспрессии SERCA2a. Низкие скорости раннего (пик E) и позднего диастолического наполнения (пик A) левого желудочка были ассоциированы с высоким уровнем экспрессии SERCA2a. В кардиомиоцитах уровень экспрессии кальций-транспортирующих белков ( $Ca^{2+}$ -AT $\Phi$ -азы и кальсеквестрина) ассоциирован со структурными и функциональными показателями сердца пациентов, имеющих постоянную форму  $\Phi\Pi$ .

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, экспрессия SERCA2a, CASQ2, эхокардиография.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060035

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из тяжелых и часто встречаемых нарушений ритма сердца, которая неблагоприятно влияет на внутрисердечную и общую гемодинамику [1]. Наличие ФП ухудшает качество жизни пациентов, повышает частоту смерти в 2-2.5 раза, а также увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений и сердечной недостаточности (СН) [1-3]. Механизмы развития  $\Phi\Pi$ , связанные с триггерной активностью миокарда, опосредованы перегрузкой ионами Ca<sup>2+</sup> вследствие нарушения функций саркоплазматического ретикулума (СР) [4, 5]. Ремоделирование этой структуры в патологических условиях во многом определяется состоянием его кальций-транспортирующих белков, ответственных как за обратный захват ионов

кальция  $Ca^{2+}$ -AT $\Phi$ -азой (SERCA2a), так и за удержание этих ионов во внутриклеточном депо во время диастолы кальсеквестрином (CASO2). Экспрессия кальций-транспортирующих белков может влиять на формирование субстрата, обеспечивающего генерацию и поддержание ФП. Однако данные об изменении экспрессии этих белков у пациентов с ФП в литературе в настоящее время имеют противоречивый характер. Показано, что при сердечной недостаточности (СН), характеризующейся низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и ФП, содержание белка SERCA2a в миокарде правого предсердия выше, чем у пациентов с СН с нормальной фракцией выброса ЛЖ и без нарушений ритма [6]. В то же время у пациентов с сохраненной фракцией выброса и ФП содержание SERCA2a в миокарде правого предсердия было значимо ниже по сравнению с больными без нарушений ритма [7]. В экспериментальных исследованиях показано, что моделирование как острой, так и хронической ФП приводит к снижению экспрессии SERCA2a, при этом сверхэкспрессия этого белка снижает частоту возникновения  $\Phi\Pi$  [8–10]. Кроме того, поскольку функционирование SERCA2a связано со значительными энергозатратами [11], то в условиях высокой частоты сокращения предсердий кардиомиоциты могут испытывать недостаток в энергообеспеченности, что может приводить к снижению как активности, так и экспрессии этого белка. Как известно, кальсеквестрин играет роль не только в связывании ионов кальция в СР, но и способствует стабилизации структуры рианодиновых рецепторов [12, 13]. Получены данные о том, что при отсутствии кальсеквестрина у нокаутированных мышей формируется аритмогенный субстрат в миокарде [14] в результате нарушения внутриклеточного гомеостаза ионов кальция и увеличения Ca<sup>2+</sup> в миоплазме во время диастолы [15]. Эти данные подтверждают значимую роль кальций-транспортирующих белков СР в формировании предсердных нарушений ритма, однако сведений о взаимозависимости экспрессии этих белков с состоянием сердца при длительных эпизодах наджелудочковых аритмиях изучено недостаточно.

Цель работы — исследовать связь уровня экспрессии  $Ca^{2+}$ -ATФ-азы (SERCA2a) и кальсеквестрина (CASQ2) со структурно-функциональными характеристиками сердца пациентов, имеющих постоянную форму ФП.

#### **МЕТОДИКА**

В исследование было включено 40 пациентов в возрасте 29-60 лет с длительно персистирующей формой  $\Phi\Pi$ , поступивших на лечение в специализированное отделение НИИ кардиологии (г. Томск).

Диагноз ФП был установлен на основании результатов холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Всем пациентам проводили радиочастотную аблацию (РЧА), во время которой взяли биопсию миокарда левого желудочка для исключения миокардита вирусной природы. Критериями исключения были: ХСН ІІІ—ІV функционального класса (NYHA), патология клапанов сердца, а также системные, онкологические, острые и хронические воспалительные заболевания. В соответствие с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE), пациентам было

выполнено эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование в M и 2D режимах на аппарате En Visor CHD Philips (Нидерланды). ЭХО-КГ выполняли на фоне восстановленного синусового ритма перед РЧА. Показатели внутрисердечной гемодинамики регистрировали из стандартных ЭХО-КГ позиций. Оценивали следующие параметры: размеры левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, конечно-систолические и конечно-диастолические объемы и размеры (КСО, КДО, КСР, КДР).

Определение содержания SERCA2a и CASQ2 проводили методом иммуноблоттинга. Образцы ткани (1-3 мг) гомогенизировали в лизирующем буфере (в мМ: 50 Tris-Cl (рН 7.4), 150 NaCl, 1% CHAPS, 20 NaF, 1 Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, ингибиторы протеаз и фосфатаз) шариковым гомогенизатором (Next Advance Inc., США). Мембраны кардиомиоцитов разрушали при помощи ультразвукового гомогенизатора (Sonopuls, Bandelin, Германия). Гомогенаты центрифугировали в условиях 16000 g и 4°C 25 мин. Белки разделяли электрофоретически в полиакриламидном геле (ПААГ). Перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану выполняли методом полусухого электроблоттинга, и затем инкубировали с первичными моноклональными антителами для SERCA2a (1: 2000) и CASO2 (1: 2000). В качестве вторичных антител использовали антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена. Для детекции белков использовали BCIP/NBT. Количество общего белка определяли в ультрафиолетовом свете (280 нм) на спектрофотометре (NanoVue TM, Thermo Fisher Scientific, США). Расчет содержания SERCA2a и CASQ2 проводили относительно экспрессии референсного белка В-актина. Все реактивы использовали фирмы Sigma (США).

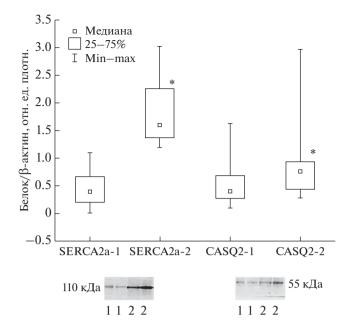
Статистический анализ проводили с использованием программы *STATISTICA* 10.0. Количественные показатели выборки пациентов оценивали на нормальность распределения с помощью критерия Shapiro-Wilks. Количественные данные представлены как медиана и интерквантильные интервалы Me [Q1; Q3]. Статистически значимые различия между группами оценивали по непараметрическому критерию U Манна-Уитни. Качественные данные представлены частотой встречаемости и ее процентом. Статистическую значимость различий качественных данных оценивали с помощью  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Методом кластерного анализа выявляли однородные данные. Результаты считали статистически значимыми при p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании экспрессии белков SERCA2a и CASQ2 оказалось, что их уровень у пациентов, включенных в исследование, сильно различался. При этом между экспрессией этих белков выявилась значимая (r = 0.490) прямая корреляционная связь. Методом кластерного анализа общая выборка пациентов была разделена по уровню белков SERCA2a и CASQ2 на 2 группы: 1 группа – пациенты с условно "низким" содержанием белков; 2 группа — пациенты с условно "высоким" содержанием белков (рис. 1). Сформированные группы статистически значимо различались по содержанию SERCA2a. При этом у пациентов с "низким" содержанием SERCA2a статистически значимо чаще наблюдался и "низкий" уровень CASO2. Кроме того, экспрессия и SERCA2a, и CASQ2 имела положительную корреляционную связь с размером левого предсердия пациентов (r = 0.424; r = 0.379 соответственно).

При формировании групп по содержанию CASQ2 не было обнаружено статистически значимых различий по показателям ЭХО-КГ-исследования сердца. Напротив, распределение пациентов по группам, в зависимости от уровня экспрессии SERCA2a, позволило выявить значимые различия по структурным и функциональным параметрам сердца. При этом по клинико-анамнестическим показателям пациенты отобранных групп оказались практически однородны (табл. 1). Так, сформированные группы не различались по частоте встречаемости ИБС и гипертонической болезни (ГБ), при этом все пациенты имели сохраненную ФВ. Пациенты обеих групп получали сходную антиаритмическую терапию, однако в 1-й группе больным чаще назначали антикоагулянты, а пациентам 2-й группы антиагреганты (табл. 2).

В соответствии с тем, что размер ЛП имеет прямую корреляционную связь с уровнем экспрессии SERCA2a, во 2-й группе с "высоким" уровнем экспрессии этого белка размер ЛП у пациентов статистически значимо оказался больше (42 (39, 45) мм), чем у больных сравниваемой группы (37 (35, 42) мм) (табл. 2). Несмотря на то, что в нашем исследовании ФВ ЛЖ не имела межгрупповых различий, у пациентов 2-й группы величины КДО и КСО статистически значимо были больше, чем таковые у больных 1-й группы. Однако гемодинамические показатели сердца скорости раннего (пик Е) (82 (72, 88) см/с и 69 (62, 80) см/м, 1 и 2 группы соответственно) и позднего диастолического наполнения (пик А) (61 (59, 66) см/м и 47 (44, 52), 1 и 2 группы соответственно) ЛЖ были статистически значимо ниже во 2 группе, хотя соотношение этих показателей (пик Е/пик А) не имело значимых различий между группами.



**Рис. 1.** Экспрессия кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума в миокарде пациентов с фибрилляцией предсердий. SERCA2a-1 — группа пациентов с низким уровнем экспрессии белка, SERCA2a-2 — группа пациентов с высоким уровнем экспрессии белка, CASQ2-1 — группа пациентов с низким уровнем экспрессии белка, CASQ2-2 — группа пациентов с высоким уровнем экспрессии белка, CASQ2-2 — группа пациентов с высоким уровнем экспрессии белка; CASQ2-2 — группа пациентов с высоким уровнем экспрессии белка; CASQ2-2 — группа пациентов с высоким уровнем экспрессии белка в миокарде пациентов 2 группы. CASQ2-2 — группами с низким и высоким уровнем экспрессии соответствующего белка.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, полученные в настоящем исследовании, показали, что уровень экспрессии кальций-транспортирующих белков SERCA2a и CASQ2 ассоциирован со структурными и функциональными показателями сердца пациентов, имеющих постоянную форму ФП. Более высокие значения содержания белков связаны с более высокими значениями КДО и КСО, а также с меньшей скоростью раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ.

К числу молекулярных механизмов возникновения ФП уверенно относят нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [16, 17]. Так, перегрузка ионами кальция саркоплазмы кардиомиоцитов приводит к снижению электрической стабильности их сарколеммальной мембраны и появлению эктопических очагов возбудимости [18, 19]. Соответственно, меняются электрофизиологические свойства предсердий, происходит так называемое электрофизиологическое ремоделирование [20, 21]. Возможной причиной таких нарушений может явиться дисбаланс вегетативной нервной системы и, соответ-

**Таблица 1.** Клинико-анамнестические показатели групп пациентов с низкой и высокой экспрессией SERCA2a в миокарде

Помоложени	Пациенты			
Показатели	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 14)		
Возраст, лет	45 (40; 51)	42 (38; 48)		
Пол, М/Ж (n)	19/7	12/2		
Гипертоническая болезнь, п (%)	10 (39%)	4 (29%)		
ИБС, n (%)	2 (8%)	2 (14%)		
Индекс массы тела, <i>Me</i> ( <i>Q</i> 1; <i>Q</i> 3)	29.4 (25.3; 32.6)	26.9 (24.5; 28.3)		
Давность $\Phi\Pi$ , года ( $Q1; Q3$ )	2 (2; 4.25)	3 (3; 4)		
Рост, см (Q1; Q3)	174 (169; 178)	176 (173; 185)		
ЧСС ( <i>Q</i> 1; <i>Q</i> 3)	115 (102; 131)	100 (70; 115)		
Артериальное давление, САД/ДАД ( $Q1; Q3$ )	123 (120; 131)/80 (70; 80)	133 (121; 139)/75 (71; 80)		
<b>'</b>	Терапия	<b>'</b>		
Статины $(n, \%)$	2 (8%)	0		
Антиагреганты $(n, \%)$	2 (8%)	4 (28%)*		
Антикоагулянты $(n, \%)$	12 (46%)	2 (14%)*		
Блокаторы РААС $(n, \%)$	9 (35%)	3 (21%)		
Антиај	ритмические препараты	1		
Амиодарон $(n, \%)$	6 (23%)	5 (36%)		
<b>А</b> ллапенин $(n, \%)$	1 (4%)	1 (7%)		
Пропафенон $(n, \%)$	9 (35%)	2 (14%)		
Соталол (n, %)	4 (15%)	2 (14%)		
Бисопролол $(n, \%)$	3 (12%)	_		
Метопролол $(n, \%)$	2 (8%)	2 (14%)		

Примечание: 1-я группа — пациенты с низкой экспрессией SERCA2a; 2-я группа — пациенты с высокой экспрессией SERCA2a; n — количество пациентов в группе, \* — p < 0.05 статистически значимое различие между группами.

**Таблица 2.** Показатели ультразвукового исследования сердца пациентов в группах с низкой и высокой экспрессией SERCA2a

Показатели	1 группа ( $n = 26$ )	2 группа ( $n = 14$ )
Фракция выброса, %	65 (62; 68)	63 (60; 66)
КДО	104 (97, 114)	115 (96, 127)*
KCO	36 (34, 42)	42 (39, 48)*
Пик_Е, см/с	82 (72, 88)	69 (62, 80)*
Пик_А, см/с	61 (59, 66)	47 (44, 52)*
E/A	1.28 (1.26; 1.51)	1.27 (1.19; 1.55)
ЛП, мм	37 (35, 42)	42 (39, 45)*
КДР, мм	49 (48, 50)	49.8 (45, 52)
КСР, мм	31 (30, 34)	32 (29, 37)
Индекс сферичности ЛЖ	0.54 (0.52; 0.59)	0.58 (0.52; 0.63)
Ударный объем, мл	69.5 (63, 78)	71.5 (59, 79)
ММ, г	174 (157, 186)	173 (138, 211)
ИММ, $\Gamma/M^2$	86.5 (80, 93)	83.5 (71, 95)
грТК регур, мм рт. ст.	22 (19, 23)	22 (18, 23)

*Примечание:* КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ЛП — левое предсердие, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, ИММ — индекс массы миокарда. \* -p < 0.05 статистически значимое различие между группами.

ственно, изменение сигнальных влияний на функциональное состояние ионных каналов клеточных мембран и внутриклеточных органелл. Как показывают исследования, высокая частота предсердных сокращений может приводить к усилению метаболических процессов в клетке и, как результат, истощать запасы макроэргических фосфатов [16, 17]. Снижение энерго-обеспеченности внутриклеточных энергозависимых процессов может приводить к нарушению регуляции транспорта ионов кальция кардиомиоцитов. Известно, что процесс сокращение-расслабление кардиомиоцитов потребляет до 70% синтезируемой энергии и большая доля этой энергии расходуется на работу  $Ca^{2+}$ -AT $\Phi$ -азы (SERCA2a), осуществляющей транспорт ионов кальция против градиента концентрации [11, 22]. Этот процесс обеспечивает активное расслабление миокарда. Поступившие в СР ионы кальция связываются с CASQ2, который взаимодействует с триадином, рианодиновыми рецепторами и джанктином с образованием высокомолекулярного тетрамерного комплекса в СР [23, 24]. При этом показано, что CASO2 стабилизирует рианодиновые рецепторы в их закрытом состоянии во время диастолы [25, 26]. Учитывая, что нормальное функционирование CASQ2 препятствует току утечки ионов кальция из СР, можно ожидать, что более высокий уровень экспрессии этого белка будет являться благоприятным фактором для сохранения сократительной функции миокарда.

В настоящем исследовании пациенты с персистирующей формой ФП, по данным ЭХО-КГ, не имели патологически выраженных функциональных и структурных изменений миокарда. Однако уровень экспрессии кальций-транспортирующих белков у этих пациентов значительно различался. При этом оказалось, что показатели величины КДО имели прямую ассоциацию с количеством SERCA2a. Поскольку величина КДО отражает преднагрузку, или степень растяжения сердца во время диастолы, то, соответственно, у этих пациентов сердечная мышца способна обеспечивать большую длину саркомеров перед сокращением. При этом в систолу, согласно механизму Франка-Старлинга, сердце будет способно вытолкнуть больший объем крови во время сердечного выброса. Это представление согласуется с тем, что в нашем исследовании группа пациентов с высокой экспрессией SERCA2a имела более высокие величины КСО. Большое значение этот показатель имеет в диастолической функции желудочков, поскольку более эластичный желудочек адекватно заполняется кровью и последующее сокращение мышечных волокон оказывается эффективным [27]. К основным параметрам диастолической функции сердца относится и структура диастолического наполнения желудочков. Выделяют период раннего диастоли-

ческого наполнения желудочка, который происходит в две фазы: в фазу быстрого (активного) наполнения — раннюю диастолу и в фазу медленного (пассивного) наполнения – позднюю диастолу и период позднего диастолического наполнения левого желудочка, совпадающий с систолой левого предсердия [28]. Фаза быстрого наполнения ЛЖ характеризует активный процесс расслабления, или удаление ионов кальция из миоплазмы кардиомиоцитов. По результатам нашего исследования оказалось, что пациенты с высоким уровнем экспрессии SERCA2a, в отличие от пациентов с низкой экспрессией этого белка, имеют меньшую скорость как быстрого наполнения в раннюю диастолу, так и медленного наполнения в позднюю фазу диастолы. Эти результаты согласуются с более высокой величиной КДО, что соответствует увеличению времени изгнания большего объема крови из ЛЖ. Вместе с тем, у пациентов с высоким уровнем экспрессии SERCA2a размеры ЛП несколько увеличены. Вероятно, в данном случае имеет место эффект компенсаторного увеличения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриклеточный дисбаланс транспорта ионов кальция, связанный с дисфункцией СР, во многом определяет формирование нарушений ритма сердца, в том числе и ФП. При постоянной форме фибрилляции предсердий уровень экспрессии кальций-транспортирующих белков СР (Са<sup>2+</sup>-АТФ-азы и кальсеквестрина) имеет значимую роль не только в генезе аритмий, но и ассоциирован со структурными и функциональными показателями сердца. Обнаруженные закономерности подтверждают перспективность оценки уровня кальций-транспортирующих белков СР в качестве прогностического фактора при персонифицированном лечении пациентов с персистирующей формой ФП.

Этические нормы. Работа проведена в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрена комитетом по биомедицинской этики НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (Томск), протокол № 139 от 18 ноября 2015 г.

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

**Финансирование работы.** Исследование проведено в рамках выполнения темы фундаментальных исследований № AAAA-A15-115123110026-3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Ковалев С.А., Ковалев А.С.
  Лечение фибрилляции предсердий: данные рандомизированных исследований // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Т. 5. № 2. С. 448.
   Bokeria L.A., Filatov A.G., Kovalev S.A., Kovalev A.S. [Treatment of atrial fibrillation: data from randomized trials] // Vestn. Eksp. Klin. Khir. 2012. V. 5. № 2. P. 448.
- 2. *Борисова Е.В., Плеханов И.Г., Попов С.В.* Качество жизни пациентов после создания полной атриовентрикулярной блокады и имплантации частотно-адаптивного электрокардиостимулятора // Сибирский медицинский журн. 2013. Т. 28. № 2. С. 74. *Borisova E.V., Plekhanov I.G., Popov S.V.* [Quality of life of patients after the creation of a complete atrioventricular block and implantation of a frequency-adaptive pacemaker] // Sib. Med. Zh. (Tomsk). 2013. V. 28. № 2. P. 74.
- 3. Proietti M., Farcomeni A., Romiti G.F. et al. Association between clinical risk scores and mortality in atrial fibrillation: Systematic review and network meta-regression of 669.000 patients // Eur. J. Preven. Cardiol. 2020. V. 27. № 6. P. 633.
- 4. Frommeyer G., Eckardt L., Milberg P. Calcium handling and ventricular tachyarrhythmias // Wien. Medizin. Wochen. 2012. V. 162. № 13–14. P. 283.
- 5. Schlotthauer K., Bers D.M. Sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials // Circ. Res. 2000. V. 87. № 9. P. 774.
- 6. *Molina C.E.*, *Abu-Taha I.H.*, *Wang Q. et al.* Profibrotic, electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 1383.
- 7. *Voigt N., Heijman J., Wang Q. et al.* Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Circ. 2014. V. 129. № 2. P. 145.
- 8. Kuken B.N., Aikemu A.N., Xiang S.Y., Wulasihan M.H. Effect of SERCA2a overexpression in the pericardium mediated by the AAV1 gene transfer on rapid atrial pacing in rabbits // Genet. Mol. Res. 2015. V. 14. № 4. P. 13625.
- 9. Sun J., Ailiman M. Regulation of calcium pump through Notch/Jagged/Hes signaling pathway in canine model of chronic atrial fibrillation // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2019. V. 12. № 11. P. 4034.
- 10. Wang H., Zhou X.H., Li Z.Q. et al. Prevention of atrial fibrillation by using sarcoplasmic reticulum calcium ATPase pump overexpression in a rabbit model of rapid atrial pacing // Med. Sci. Monit. 2017. V. 23. P. 3952.

- 11. *Kuum M., Kaasik A., Joubert F. et al.* Energetic state is a strong regulator of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> loss in cardiac muscle: different efficiencies of different energy sources // Cardiovasc. Res. 2009. V. 83. № 1. P. 89.
- 12. Faggioni M., Knollmann B.C. Calsequestrin 2 and arrhythmias // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2012. V. 302. № 6. P. H1250.
- 13. *Gergs U., Fahrion C.M., Bock P. et al.* Evidence for a functional role of calsequestrin 2 in mouse atrium // Acta Physiology (Oxf). 2017. V. 219. № 3. P. 669.
- 14. Faggioni M., Savio-Galimberti E., Venkataraman R. et al. Suppression of spontaneous ca elevations prevents atrial fibrillation in calsequestrin 2-null hearts // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2014. V. 7. № 2. P. 313.
- 15. Glukhov A.V., Kalyanasundaram A., Lou Q. et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex // Eur. Heart J. 2015. V. 36. № 11. P. 686.
- Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium-mediated cellular triggered activity in atrial fibrillation // J. Physiol. 2017. V. 595. № 12. P. 4001.
- 17. Lugenbiel P., Wenz F., Govorov K. et al. Atrial fibrillation complicated by heart failure induces distinct remodeling of calcium cycling proteins // PLoS One. 2015. V. 10. № 3. P. e0116395.
- 18. Brandenburg S., Arakel E.C., Schwappach B., Lehnart S.E. The molecular and functional identities of atrial cardiomyocytes in health and disease // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1863 (7 Pt B). P. 1882.
- 19. *Denham N.C., Pearman C.M., Caldwell J.L. et al.* Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 1380.
- 20. *Kalifa J., Maixent J.M., Chalvidan T. et al.* Energetic metabolism during acute stretch-related atrial fibrillation // Mol. Cell. Biochem. 2008. V. 317. № 1–2. P. 69.
- 21. *Tu T., Zhou S., Liu Z. et al.* Quantitative proteomics of changes in energy metabolism-related proteins in atrial tissue from valvular disease patients with permanent atrial fibrillation // Circ. J. 2014. V. 78. № 4. P. 993.
- 22. Zhang G.X., Obata K., Takeshita D. et al. Evaluation of left ventricular mechanical work and energetics of normal hearts in SERCA2a transgenic rats // J. Physiol. Sci. 2012. V. 62. № 3. P. 221.
- 23. Terentyev D., Viatchenko-Karpinski S., Györke I. et al. Calsequestrin determines the functional size and stability of cardiac intracellular calcium stores: Mechanism for hereditary arrhythmia // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. № 20. P. 11759.
- 24. *Kubalova Z., Györke I., Terentyeva R. et al.* Modulation of cytosolic and intra-sarcoplasmic reticulum calcium waves by calsequestrin in rat cardiac myocytes // J. Physiol. 2004. V. 561. № 2. P. 515.
- 25. *Liu B., Ho H.T., Brunello L. et al.* Ablation of HRC alleviates cardiac arrhythmia and improves abnormal Ca handling in CASQ2 knockout mice prone to CPVT // Cardiovasc, Res. 2015. V. 108. № 2. P. 299.

- 26. Lou Q., Belevych A.E., Radwański P.B. et al. Alternating membrane potential/calcium interplay underlies repetitive focal activity in a genetic model of calcium-dependent atrial arrhythmias // J. Physiol. 2015. V. 593. № 6. P. 1443.
- 27. Беленков Ю.Н., Агманова Э.Т. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной допплерэхографии // Кардиология. 2003. № 11. С. 58.
- Belenkov Yu.N., Agmanova E.T. Diastolic heart function in patients with chronic heart failure and methods for diagnosing its disorders using tissue myocardial dopplerography // Cardiology. 2003. № 11. P. 58.
- 28. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016. V. 29. № 4. P. 277.

# Relationship between the Expression Level of Calcium Handling Proteins of the Sarcoplasmic Reticulum of Cardiomyocytes and the Structural and Functional State of the Patient Hearts with Persistent Atrial Fibrillation

D. S. Kondratieva<sup>a, \*</sup>, E. A. Archakov<sup>a</sup>, E. F. Muslimova<sup>a</sup>, S. A. Afanasiev<sup>a</sup>, S. V. Popov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

\*E-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Aim – the relationship between the expression level of Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SERCA2a) and calsequestrin (CASQ2) and the structural and functional characteristics of the heart of patients with persistent atrial fibrillation was studied. The study included 40 of patients with persistent atrial fibrillation. Patients underwent radiofrequency ablation (RFA), during which a biopsy of myocardial tissue was taken from the left ventricle. Intracardiac hemodynamic parameters were recorded from standard echocardiographic positions. The content of SERCA2a and CASQ2 proteins in the myocardium was determined by immunoblotting. A correlation was found between the level of SERCA2a and CASQ2 in the myocardium and the size of the left atrium. Patients with higher values of end-diastolic and end-systolic heart volumes had high levels of SERCA2a. Lower rates of early (peak E) and late diastolic filling (peak A) of the left ventricle were associated with high SERCA2a expression. The level of expression of calcium-transporting proteins Ca<sup>2+</sup> – ATPase and calsequestrin is associated with structural and functional parameters of the heart of patients with persistent atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, expression of SERCA2a, CASO2, echocardiography.

УЛК 612.821

## ДИНАМИКА ОБМЕНА ЛИПИДОВ У ИСПЫТАТЕЛЕЙ В ХОДЕ 120-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕМЕ

© 2021 г. Е. А. Маркина<sup>1</sup>, О. А. Журавлева<sup>1</sup>, Д. С. Кузичкин<sup>1</sup>, А. В. Поляков<sup>1</sup>, А. А. Маркин<sup>1, \*</sup>, Л. В. Вострикова<sup>1</sup>, И. В. Заболотская<sup>1</sup>, В. И. Логинов<sup>1</sup>

 $^{1}$ ФГБУН ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия \*E-mail: andre\_markine@mail.ru
Поступила в редакцию 18.06.2020 г.
После доработки 13.01.2021 г.
Принята к публикации 23.06.2021 г.

В международном эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме "SIRIUS 19", проведенном на базе экспериментального комплекса ГНЦ РФ ИМБП РАН (г. Москва), обследовали экипаж, состоящий из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 43 лет. В сыворотке крови испытателей определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В, а также неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, величины индекса атерогенности (ИА), АпоВ/АпоА1 и ЛПВП-отношений. Особенностью данного эксперимента явилась профилактическая программа, включавшая в себя циклы ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, а также регулярные физнагрузочные тесты, проводимые на протяжении всего экспериментального воздействия. В связи с этим отсутствовали достоверные изменения концентрации холестерина и его ЛПОНП-фракции, а содержание липопротеинов А1 и В находилось на низком уровне. Вследствие действия регулярных и интенсивных физических нагрузок, на длительное время активировался процесс липолиза как дополнительный путь энергосинтеза, что характеризовалось резким, за верхнюю границу референтного диапазона, увеличением содержания в крови НЭЖК и привело к изменениям синтеза холестерина в печени, выразившимся в перераспределении состава его фракций. Учитывая результаты данного исследования, необходима оптимизация профилактических физических нагрузок в последующих экспериментах.

Ключевые слова: космическая медицина, изоляция в гермообъеме, обмен липидов, атерогенез.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060072

Формирование неблагоприятных сдвигов показателей липидного обмена, высокая степень риска атерогенеза и развития повреждений интимы сосудов в ходе длительных космических полетов (КП) являются актуальной проблемой космической медицины на протяжении десятилетий. Достаточно отметить, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти российских космонавтов [1].

Показано прогрессивное увеличение концентрации холестерина (XC) в крови космонавтов основных экспедиций на орбитальный комплекс "Мир", сопровождавшееся снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2]. У некоторых космонавтов при полетах на МКС отмечалось более чем двукратное повышение концентрации холестерина относительно верхней границы нормы [3]. После длительных полетов у членов экипажей орбитальных станций "Салют 6" и "Салют 7" повышалось со-

держание холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), возрастало значение индекса атерогенности (ИА), а также отношения холестерин/фосфолипиды [4].

Современное состояние медицинских технологий не позволяет осуществить всестороннее исследование липидного обмена непосредственно в ходе экспедиции, в связи с чем получить представление о его особенностях при полетах большой продолжительности возможно пока только в наземных аналоговых экспериментах.

Эксперименты с изоляцией в гермообъеме являются моделью КП, в которой можно воспроизвести действие на организм человека практически всех его факторов за исключением невесомости [5].

При изоляции продолжительностью до 135 сут были обнаружены изменения холестеринового обмена, характерные для КП — повышение со-

держание холестерина в крови и перераспределение его фракций в сторону преобладания атерогенных форм. Однако следует подчеркнуть. что в ходе 240-суточной изоляции в гермообъеме таких изменений обнаружено не было [6]. В этой связи следует отметить, что риск атерогенеза характеризуют не только содержание в крови холестерина и его липопротеидных фракций — холестерина ЛПВП, ЛПНП и очень низкой ЛПОНП плотности, но и баланс всех форм липопротеидов [7]. Ведущую роль играют липиды, влияющие на синтез и распределение липопротеидов, в первую очередь, аполипопротеины А1 (АпоА1) и В (АпоВ). Их соотношение указывает на риск развития атерогенных изменений вне зависимости от содержания липидов, связанных с холестерином, в том числе и тогда, когда их уровень находится в норме [8, 9]. Анализ липопротеинов позволяет выявлять липидно-липопротеиновый дисбаланс, что дает возможность оценить риск атерогенеза в случаях, когда использование традиционных показателей холестеринового обмена неэффективно [10]. Так, в ходе эксперимента с 17-суточной изоляцией в гермообъеме при практически неизменном уровне величин "базовых" параметров холестеринового обмена (холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, индекс атерогенности, отношение фосфолипиды/холестерин), уже в первую неделю воздействия наблюдалось повышение в крови показателей, характеризующих изменения в составе спектра липопротеидов, определяющих развитие атерогенеза. Увеличивалось содержание АпоВ, повышалось значение индекса АпоВ/АпоА1, что указывало на развитие начальных сдвигов атерогенной направленности [11].

Увеличение содержания неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК) в печени приводит к нарушению метаболизма холестерина, результатом чего является образование гиператерогенных плотных частиц ЛПНП-холестерина при резком снижении уровня холестерина ЛПВП [10]. Таким образом, наличие информации о состоянии липидного обмена в дополнение к данным об уровне холестерина и его фракций, позволяет достоверно оценить риск атерогенеза у обследуемых.

Цель работы — исследование показателей липидного обмена, оказывающих влияние на синтез и распределение фракций холестерина в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме.

#### МЕТОДИКА

В эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме "SIRIUS 19", проведенном в рамках международного проекта "SIRIUS" на базе наземного экспериментального комплекса ГНЦ РФ — ИМБП РАН (г. Москва), обследовали экипаж,

состоящий из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 43 лет. Основанием для объединения мужчин и женщин в одну группу явилось отсутствие гендерных различий по значениям референтных диапазонов всех исследуемых показателей за исключением AnoA1 и AnoB. Однако разница по последним не превышает 10% [12].

Особенностью данного эксперимента явилась профилактическая программа, включавшая в себя циклы ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, продолжительностью около месяца, с шестидневным перерывом между циклами. Регулярно проводили физнагрузочные тесты с использованием велоэргометра и бегущей дорожки. Кроме того, дважды моделировали нештатные ситуации, состоявшие в 24-часовой депривации сна у всех членов экипажа.

Венозную кровь отбирали утром, натощак, за 28 сут до начала эксперимента, на 37, 63, 120 сут изоляции, а также на 7 и 14 сут периода восстановления (ПВ). Точки взятия были подобраны так, чтобы с момента последней физической нагрузки или нештатной ситуации проходило не менее 3-5 дней. В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП, АпоА1 и АпоВ, триглицеридов и НЭЖК. Концентрацию холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, величины индекса атерогенности (ИА), АпоВ/ АпоА1 и ЛПВП-отношения рассчитывали по обшепринятым формулам [13]. Измерения проводили на биохимическом анализаторе "Targa BT 3000" (Biotecnica Instruments, Италия), используя наборы реагентов фирмы "DiaSys" (Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows (США) с помощью t-критерия Стьюдента. Исключение отдельных значений, не входящих в генеральную совокупность выборки, производили по критерию *Dixon* [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в табл. 1.

В фоновом периоде наблюдалось снижение за пределы физиологической нормы (табл. 2) концентрации триглицеридов, что объясняется алиментарными причинами.

Во все сроки обследования концентрация холестерина и холестерина ЛПОНП не отличалась достоверно от фонового уровня. При этом уровень холестерина ЛПВП достоверно понизился на 63 и 120 сут изоляции примерно на треть и оставался пониженным к 7 сут ПВ внутри диапазона физиологической нормы. Причиной этого могло служить резкое повышение концентрации НЭЖК во все сроки изоляции, с 37 по 120 сут,

	(	, ,				
Показатель	Фон	37 c	63 c	120 с	+7 c	+14 c
XC	$4.87 \pm 0.28$	$4.67 \pm 0.17$	$4.53 \pm 0.31$	$5.04 \pm 0.16$	$4.97 \pm 0.17$	$4.70 \pm 0.22$
ХС ЛПВП	$1.69 \pm 0.11$	$1.53 \pm 0.07$	$1.20 \pm 0.06$ *	$1.19 \pm 0.06*$	$1.41 \pm 0.04$ *	$1.48 \pm 0.03$
ХС ЛПНП	$2.83 \pm 0.23$	$2.86 \pm 0.14$	$3.05 \pm 0.32$	$3.58 \pm 0.16$ *	$3.36 \pm 0.16$	$2.94 \pm 0.19$
ХС ЛПОНП	$0.240 \pm 0.030(5)$	$0.280 \pm 0.030$	$0.282 \pm 0.035$	$0.240 \pm 0.020(5)$	$0.210 \pm 0.020$	$0.270 \pm 0.010$
ИА	$1.97 \pm 0.32$	$2.07 \pm 0.13$	$2.86 \pm 0.36$	$3.32 \pm 0.29^{*,!}$	$2.53 \pm 0.09$	$2.17 \pm 0.10$
ЛПВП-отн.	$0.620 \pm 0.068$	$0.540 \pm 0.030$	$0.417 \pm 0.055$ *	$0.340 \pm 0.030*$	$0.420 \pm 0.020*$	$0.510 \pm 0.030$
ТΓ	$0.528 \pm 0.066(5)^{!}$	$0.620 \pm 0.060$	$0.621 \pm 0.076$	$0.520 \pm 0.050(5)$ !	$0.450 \pm 0.040$ !	$0.600 \pm 0.030$
НЭЖК	$380 \pm 9(5)$	808 ± 145*, !	621 ± 73*, !	529 ± 57*	$405 \pm 30$	$288 \pm 43$
АпоА1	$1.72 \pm 0.10$	$1.65 \pm 0.08$	$1.46 \pm 0.05$ *	$1.59 \pm 0.05$	$1.45 \pm 0.04$ *	$1.46 \pm 0.04$ *
АпоВ	$0.744 \pm 0.078$	$0.660 \pm 0.040$	$0.504 \pm 0.012(5)^*$	$0.600 \pm 0.020(5)$	$0.640 \pm 0.050$	$0.610 \pm 0.050$
B/A1	$0.380 \pm 0.027(5)$	$0.410 \pm 0.030$	$0.342 \pm 0.006(5)$	$0.370 \pm 0.010(5)$	$0.450 \pm 0.040$	$0.420 \pm 0.040$

**Таблица 1.** Показатели холестеринового обмена у испытателей в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме ( $M \pm m$ , n = 6)

Примечание: \* — достоверное различие с фоном, p < 0.05, ! — среднее значение показателя выходит за границы физиологической нормы. В скобках указано количество обследуемых в выборке, отличающееся от обычного. Расшифровку аббревиатур исследованных показателей см. в тексте.

на 213, 163 и 139% соответственно. Как упоминалось ранее, увеличение содержания НЭЖК в крови приводит к нарушению метаболизма холестерина в печени и снижению уровня холестерина ЛПВП [10].

Снижение содержания холестерина ЛПВП нашло отражение в достоверном уменьшении величины ЛПВП-отношения в те же сроки в диапазоне 45—32%, но в пределах референтных величин. На 120 сут изоляции значимо, на 26%, повысился уровень холестерина ЛПНП при достоверно, на 30%, сниженном содержании холестерина ЛПВП, что привело к значимому увеличению значения ИА на 26% и выходу его абсолютной величины за границы физиологической нормы.

На фоне изменений показателей холестеринового обмена, содержание AпоA1 достоверно снизилось на 15% к 63 сут изоляции и на эту же величину в периоде восстановления. Однако, в связи с тем, что уровень AпоB также имел тенденцию к снижению во все сроки обследования, величина соотношения AпоB/AпоA1 достоверно не отличалась от фоновых значений.

Несмотря на то, что изменения некоторых показателей холестеринового обмена в данном эксперименте напоминают таковые в предыдущих исследованиях [15], причины их возникновения совершенно различны. В ранее проведенных экспериментах сдвиги холестеринового обмена возникали вследствие развития гиподинамии. В данном исследовании, в связи с реализацией программы ежедневных профилактических физических нагрузок и регулярным проведением физнагрузочных тестов, гиподинамия, по всей вероятности, не развивалась. Более того, вследствие высокой интенсивности физических тренировок наблюдались признаки включения липолиза как резервного пути энергосинтеза в организме. Субстраты липолиза являются своеобразными липидными аналогами гликолиза и гликогенолиза [16]. Так, триглицериды аналогичны гликогену, а НЭЖК, как продукт расщепления триглицеридов, является своеобразным липидным аналогом глюкозы, используемым для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в реакциях β-окисления.

В эксперименте "SIRIUS 19" к концу воздействия и на 7 сут ПВ отмечалось снижение за границу референтного интервала среднего значения концентрации триглицеридов после резкого достоверного повышения уровня НЭЖК, в том

**Таблица 2.** Границы референтных диапазонов исследованных биохимических показателей

Показатель	Референтный диапазон
ХС, ммоль/л	2.8-5.2
ХС ЛПВП, ммоль/л	>0.91
ХС ЛПНП, ммоль/л	<4.0
ЛПВП-отн.	>0.28
ИА	2.2-3.0
ΤΓ, ммоль/л	0.55-2.30
НЭЖК, мкмоль/л	100-600
ΑποΑ1, г/л	1.1-1.7
АпоВ, г/л	0.80-1.55
ΑποΒ/ΑποΑ1	0.1-0.9

числе за пределы диапазона физиологической нормы на 37 и 63 сут, что может быть связано с усиленным расщеплением триглицеридов как начального субстрата реакций липолиза. Стабильно высокие концентрации НЭЖК в крови, по всей видимости, привели к нарушению синтеза холестерина в печени и перераспределению состава его фракций.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью эксперимента явилась профилактическая программа, включавшая в себя циклы ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, а также регулярные физнагрузочные тесты, проводимые на протяжении всего экспериментального воздействия. Этим объясняется различие в характере изменений показателей липидного обмена, наблюдаемых в данном эксперименте от слвигов, наблюдавшихся в проведенных ранее аналогичных исследованиях. Отсутствовали достоверные изменения холестеринового обмена атерогенной направленности - концентрации холестерина, и его атерогенных ЛПНП (за исключением одного срока обследования) и ЛПОНП-фракций, не менялись, достоверно снижались уровни липопротеинов А1 и В, при этом отношение АпоА1/АпоВ оставалось неизменным. С середины срока изоляции наблюдалось достоверное снижение концентрации холестерина ЛПВП, однако связанное не с развитием гиподинамии, как в предыдущих экспериментах, а скорее всего, обусловленное воздействием на его синтез в печени метаболитов липолиза.

В ходе изоляции, вследствие действия регулярных и интенсивных физических нагрузок, на длительное время активировался процесс липолиза, дополнительного пути энергосинтеза, что сопровождалось к концу изоляции и вплоть до седьмых суток периода восстановления, снижением за границы физиологической нормы средних величин концентрации триглицеридов — источника свободных жирных кислот. Их концентрация в крови характеризовалась значимым резким, за верхнюю границу референтного диапазона в первой половине эксперимента, увеличением, что привело к изменениям синтеза холестерина ЛПВП в печени.

Учитывая результаты данного исследования, становится очевидной необходимость оптимизации профилактических физических нагрузок в последующих экспериментах.

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

Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

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

**Финансирование работы.** Работа финансировалась за счет темы РАН № 65.1 и контракта № TXS0146584 от 03.09.2018 г. с *Wylelaboratories* (США).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Ushakov I.B.*, *Bryleva M.S.*, *Voronkov Y.I. et al.* A cohort mortality study among soviet and Russian cosmonauts, 1961–2014 // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2017. V. 88. № 12. P. 1060.
- 2. *Markin A., Strogonova L., Balashov O. et al.* The Dynamics of Blood Biochemical Parameters in Cosmonauts During Long-term Space Flights // Acta Astronautica. 1998. V. 42. № 1–8. P. 247.
- 3. Ничипорук И.А., Моруков Б.В. Исследование биохимических показателей в ходе длительных космических полетов на Международной космической станции / Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина. Воронеж: Научная книга, 2011. Т. 2. 228 с.
- 4. *Ушаков А.С., Попова И.А.* Обмен веществ / Человек в космическом полете. М.: Наука, 1997. Т. 3. Кн. 1. Гл. 8. С. 328.
- Stuster J. Analogue prototypes for Lunar and Mars exploration // Aviat. Space Environ. Med. 2005. V. 76. № 6. Suppl. P. B78.
- 6. Маркин А.А., Журавлева О.А., Вострикова Л.В. и др. Особенности обмена веществ у испытателей различных групп в эксперименте с длительной изоляцией SFINCSS-99 / Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения. М.: ИМБП, 2001. С. 422.
- Панин Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 2. С. 15.
- 8. Steffen B.T., Guan W., Remaley A.T. et al. Apolipoprotein B is associated with carotid atherosclerosis progression independent of individual cholesterol measures in a 9-year prospective study of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis participants // J. Clin. Lipidol. 2017. V. 11. № 5. P. 1181.
- 9. Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Горшкова Т.Н. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. № 2. С. 183.
- 10. Вельков В.В. Предикторы. Новые возможности для диагностики потенциально фатальных патологий и оценки рисков их осложнений. М.: Lomonosoff Print, 2009. 34 с.

- 11. *Маркина Е.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С. и др.* Исследование показателей холестеринового обмена в эксперименте с 17-суточной изоляцией в гермообъекте "SIRIUS 17" // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 4. С. 90.
  - Markina E.A., Zhuravleva O.A., Kuzichkin D.S. et al. Dynamics of lipid metabolism in volunteers during short-term isolation in a hermetic chamber // Human Physiology. 2019. V. 45. № 4. P. 421.
- 12. *Мухамедиева Л.Н., Маркина Е.А., Журавлева О.А. и др.* Особенности холестеринового обмена у мужчин и женщин в условиях длительного моделированного космического полета // Международный научно-исследовательский журн. 2018. № 1. С. 61.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕД пресс-информ, 2009. 896 с.
- Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976. 598 с.
- 15. *Маркин А.А., Журавлева О.А., Моруков Б.В. и др.* Гомеостатические реакции организма человека при воздействии условий 105-суточной изоляции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2010. Т. 44. № 4. С. 31.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 760 с.

## Dynamics of Lipid Metabolism in Volunteers During 120-day Isolation in a Hermetic Chamber

E. A. Markina<sup>a</sup>, O. A. Zhuravleva<sup>a</sup>, D. S. Kuzichkin<sup>a</sup>, A. V. Polyakov<sup>a</sup>, A. A. Markin<sup>a</sup>, \*, L. V. Vostrikova<sup>a</sup>, I. V. Zabolotskaya<sup>a</sup>, V. I. Loginov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia \*E-mail: andre markine@mail.ru

In an "SIRIUS 19" international experiment with a 120-day isolation in a pressurized chamber, conducted on the basis of the experimental complex SSC RF IBMP RAS, examined the crew, consisting of six people of both sexes ranging in age from 27 to 43 years. The level of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), triglycerides, apolipoproteins A1 (ApoA1) and B (ApoB), as well as non-esterified (free) fatty acids (NEFA) was determined in the blood serum of the volunteers. The concentration of low-density lipoprotein cholesterol and very low-density lipoprotein (VLDL), the values of the atherogenicity index, ApoB/ApoA1, and HDL ratios were calculated. A special feature of this experiment was a preventive program that included cycles of daily physical activity of various intensity, as well as regular physical load tests conducted throughout the experimental exposure. In this regard, there were no significant changes in the concentration of cholesterol and its VLDL fraction, and the content of lipoproteins A1 and B was at a low level. Due to the action of regular and intense physical exertion, the process of lipolysis was activated for a long time as an additional pathway of energy synthesis, which was characterized by a sharp increase in the content of NEFA in the blood beyond the reference range and led to changes in the synthesis of cholesterol in the liver, expressed in the redistribution of its fractions.

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

#### — ОБЗОРЫ —

УЛК 612.821

#### СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА МАССЫ ТЕЛА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ

© 2021 г. Н. В. Кузьменко<sup>1, 2, \*</sup>, В. А. Цырлин<sup>1</sup>, М. Г. Плисс<sup>1, 2</sup>, М. М. Галагудза<sup>1</sup>

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

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

\*E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru Поступила в редакцию 29.09.2020 г. После доработки 24.11.2020 г. Принята к публикации 21.12.2020 г.

Известно, что большинство видов млекопитающих накапливают жировые отложения летом. Поскольку среднестатистический современный человек активно использует искусственное освещение, отопление, кондиционирование, а также обычно не испытывает периодов нехватки пищи, сезонные адаптационные стратегии людей могут существенно отличаться от других млекопитающих. Цель данного мета-анализа — исследовать сезонную динамику массы тела у здоровых взрослых людей в регионах с разным типом климата. Был проведен мета-анализ 20 панельных и 5 кросс-секциональных исследований, которые сообщали о сезонной динамике показателей массы тела у здоровых людей, проживающих в регионах с различным типом климата (от субарктического до тропического). По результатам мета-анализа индекс массы тела (ИМТ) людей подвержен сезонной динамике с максимумом зимой и надиром летом. Не было выявлено зависимости сезонной динамики массы тела от пола и возраста. Географическая широта и амплитуда цирканнуальных колебаний метеорологических факторов не оказывали значимого влияния на сезонную динамику ИМТ. Наиболее возможная причина сезонной динамики ИМТ заключается в сезонных колебаниях физической активности, которая максимальна летом и минимальна зимой.

Ключевые слова: масса тела, индекс массы тела, сезон, пол, возраст, климат.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060060

Для большинства видов млекопитающих, проживающих в климате отличном от экваториального, характерна сезонная динамика в функционировании организма, обеспечивающая соответствие общего метаболизма и репродуктивной функции внешним условиям. Несмотря на то, что в зависимости от сезона размножения млекопитающих можно разделить на производителей длинного и короткого дня, большинство видов накапливают жировые отложения летом и многие используют такие стратегии, как снижение метаболизма и зимняя спячка, для сохранения энергии зимой [1].

Сезонные изменения в общем метаболизме млекопитающих основаны на мелатонин-зависимом высвобождении тиреотропного гормона (ТТГ) в pars tuberalis гипофиза, а также цирканнуальными колебаниями активности дейодиназ. Так, уменьшение светлого времени суток сопровождается у большинства млекопитающих снижением экс-

прессии β-субъединицы ТТГ в pars tuberalis и гена DIO2 в тканях, а также увеличением экспрессии гена DIO3, в результате чего снижается уровень активного трийодтиронина (Т3) и повышается концентрация неактивного реверсивного Т3 [2–4]. А при увеличении длины дня уровень ТТГ, активность дейодиназы 2 и тиреоидных гормонов возрастает.

Помимо мелатонина уровень тиреоидных гормонов зависит от количества и качества кормов, а также от температуры окружающей среды. Уменьшение калорийности питания способствует снижению концентрации циркулирующего ТЗ [5], понижение температуры воздуха стимулирует выработку гормонов щитовидной железы [6—9], а длительное воздействие умеренного тепла вызывает уменьшение уровня тиреоидных гормонов [10].

Также важным гормоном, влияющим на общий метаболизм, является кортизол. Усиление

выработки кортизола ассоциировано со стрессом. Наблюдения за животными показали, что ограничение в пище, понижение и повышение амбиентной температуры сопровождаются увеличением уровня кортизола. Особенно сильно повышается уровень кортизола на острый кратковременный стресс (24 ч и менее), а не на продолжительный [11]. В течение года у животных повышение уровня кортизола сопряжено часто с периодом размножения [12]. Во многих исследованиях была показана роль кортизола в отложении висцерального жира вследствие гипертрофии адипоцитов [13].

Кроме тиреоидных гормонов и кортизола на метаболизм млекопитающих влияют нейропептид *Y* и лептин. Нейропептид *Y*, концентрация которого увеличивается при воздействии холода, вызывает, с одной стороны, гиперфагию, а с другой стороны, подавляет любое повышение скорости метаболизма [14, 15]. Лептин увеличивает скорость метаболизма. Уменьшение калорийности пищи и холод способствуют снижению уровня лептина, а длинный день, по некоторым данным, вызывает резистентность к лептину [1, 16]. Известно, что уровень лептина существенно выше у женщин, чем у мужчин [17].

Особый интерес представляют эксперименты на крысах, которые, как и человек, являются млекопитающими без четко выраженной сезонности в функционировании организма. Исследования показали, что содержание молодых крыс линии Wistar при длинном дне увеличивает скорость их роста [18]. Аналогично у детей летом ускоряется рост и набор массы тела [19]. Длительная непрерывная экспозиция крыс при низкой температуре вызывает у них повышенное потребление пищи, воды и кислорода, а также увеличивает диурез и локомоторную активность [20-23]. Наоборот, при длительной непрерывной умеренной гипертермии наблюдается снижение аппетита и локомоторной активности [24, 25]. Содержание крыс в гипер- и гипотермических условиях приводит к снижению массы тела, по сравнению с нормотермическим контролем даже при достаточной калорийности пищи [22, 24-26], в то же время при длительном охлаждении увеличивается масса бурого жира [22, 27]. Однако снижение веса животных можно предотвратить, если постепенно адаптировать их к температуре [27]. А ежедневное прерывистое охлаждение в течение продолжительного времени, наоборот, способствует увеличению массы тела крыс [28].

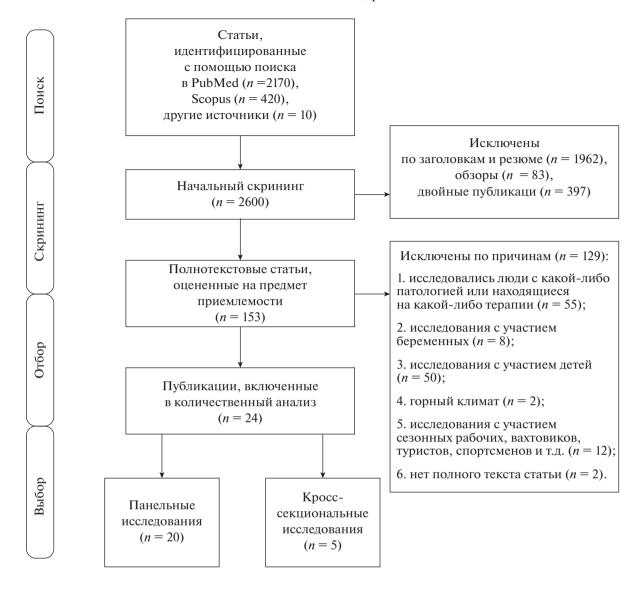
Поскольку среднестатистический современный человек активно использует искусственное освещение, отопление, кондиционирование, а

также обычно не испытывает периодов нехватки пищи, сезонные адаптационные стратегии людей могут существенно отличаться от других млекопитающих. Тем не менее, некоторые исследователи наблюдали активацию бурого жира и термогенных генов белого жира у людей в холодный се-[29-33].В ряде исследований установлена сезонная динамика трийодтиронина и кортизола с максимальными значениями зимой и минимальными летом [34-37]. D. Kanikowska et al. [38] наблюдали у здоровых молодых мужчин некоторое повышение лептина зимой. Есть сообщения об увеличении зимой уровня холестерина без существенного изменения уровня триглицеридов [38-42]. Уровень глюкозы по результатам одних исследований не изменялся в течение года [41], по результатам других – был выше зимой, чем летом [40]. Изменения в общем метаболизме могут повлечь изменения в массе тела. Цель данного мета-анализа - исследовать сезонную динамику массы тела у здоровых взрослых людей в регионах с разным типом климата.

#### **МЕТОДИКА**

Отвор публикаций. Мета-анализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (http://www.prisma-statement.org). Поиск публикаций осуществляли независимо двумя исследователями в базах PubMed, Scopus, Google Scholar. Поиск публикаций проходил в июне—июле 2020 г. на английском и русском языках и не был ограничен годами публикаций. При поиске использовали следующие ключевые слова: "масса тела", "вес", "индекс массы тела", "сезон". Был применен фильтр "исследования на людях". Для мета-анализа отбирали панельные и крупные кросс-секциональные исследования. Дизайн работы устанавливали из описания метолики.

Отбирали только исследования, проведенные на людях без серьезных патологий. Пол и возраст людей, участвующих в исследованиях, при отборе публикаций не учитывали, но исключали работы с участием беременных женщин и детей. Также не использовали исследования с участием сезонных рабочих, вахтовиков, полярников и других случаев временного нахождения людей в климатических условиях, отличных от региона их постоянного проживания. Не включали исследования с участием спортсменов, поскольку сезон тренировок и соревнований мог оказать существенное влияние на массу тела. Были исключены исследования, проведенные в горном климате (рис. 1).



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

Из работ извлекали данные по массе тела в кг, содержанию жира (пересчитывали в процентное содержание от общей массы тела) и индексу массы тела (ИМТ в кг/м²), измеренные в разные сезоны. Статистический анализ был проведен с учетом и без учета пола и возраста. Для выяснения влияния пола и возраста на сезонную динамику массы тела были отобраны публикации, в которых описаны исследования с участием людей разного пола или возраста, и данные представлены отдельно для каждой гендерной или возрастной группы. Это условие минимизировало возможные этнические и климатические влияния на результаты исследования.

Обработка метеорологических данных. Если в статье были представлены метеорологические данные, то использовали их. В противном случае, используя архивные данные с сайтов https://www.gismeteo.ru/ и https://www.wunderground.com/, проводили сами расчеты средних значений температуры воздуха, атмосферного давления на уровне местности, относительной влажности воздуха и парциальной плотности кислорода в воздухе. Парциальную плотность кислорода в воздухе ( $\rho O_2$  в г/м³) рассчитывали по формуле Менделеева-Клайперона:

$$\rho O_2 = \frac{10^3 \times 0.232(P - e)}{RT},\tag{1}$$

где 0.232 — массовая доля кислорода в воздухе, P — атмосферное давление в  $\Pi$ а, e — парциальное давление водяного пара в  $\Pi$ а, R — удельная газовая постоянная сухого воздуха  $287\ \text{Дж/(кг K)}$ , T — температура воздуха в K.

Парциальное давление водяного пара рассчитывалось по формуле:

$$e = \frac{\varphi P_{\nu}}{100},\tag{2}$$

где  $\phi$  — относительная влажность воздуха в %,  $P_v$  — давление насыщенного водяного пара при данной среднемесячной температуре воздуха в Па.

Расчет метеорологических параметров проводили за период исследования, указанный в публикации или за 10 лет, если в архиве не было данных за этот период или период был неизвестен. Важно было установить сезонные климатические тенденции для конкретного региона. В зависимости от цирканнуальной амплитуды изменения метеорологического фактора в регионе исследования публикации при проведения мета-анализа делились на две субгруппы: с макимальной и минимальной амлитудой изменения метеофактора. При этом во избежание статистического перекоса кросс-секциональные исследования не были включены в субгруппы.

Статистика. Мета-анализ результатов исследований проводили с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа использовали inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность, включенных в мета-анализ исследований, устанавливали по критерию  $I^2$ . При низкой степени гетерогенности  $(I^2 \le 25\%)$  рекомендуется использовать модель фиксированных эффектов (fixed-effect model), при высокой гетерогенности ( $I^2 \ge 75\%$ ) — модель случайных эффектов (random-effect model). Chi<sup>2</sup> использовали в модели фиксированных эффектов, *Tau*<sup>2</sup> оценивал связь между дисперсией в модели случайных эффектов. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применяли Z-тест. Доверительный интервал — 95%. Различия считали статистически значимыми при p < 0.05. Наличие предвзятости при отборе публикаций оценивали с помощью графика-воронки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По теме исследования в базах *PubMed*, *Scopus*, *GoogleScholar* было найдено 2600 публикаций, из них 88 обзоров. Для мета-анализа было отобрано 24 публикации. Из 25 исследований, отобранных для мета-анализа, 20 представляли собой панель-

ные исследования, 5 — кросс-секциональные (рис. 1). В табл. 1 и 2 представлены основные характеристики публикаций, включенных в метанализ. Исследования проходили в регионах с различным типом климата от субарктического до тропического. В публикацию [56] включено два панельных исследования в Сыктывкаре и Магалане.

По данным публикаций, включенных в наш мета-анализ, в исследуемых группах людей масса тела была 60-80 кг, содержание жира -21-32%, ИМТ составлял 22-27 кг/м<sup>2</sup>. Сезонные изменения массы тела, содержания жира и ИМТ отличались гомогенностью. Масса тела и процентное содержание жира не имели выраженной сезонной динамики (рис. 2 и 3, табл. 3). Хотя большинство исследований не выявили связанных с сезоном существенных изменений ИМТ, по результатам мета-анализа панельных и кросс-секциональных исследований ИМТ был больше зимой, чем летом (p = 0.005) (рис. 4, табл. 3). Не было выявлено зависимости сезонной динамики массы тела, содержания жира и ИМТ от пола и возраста (рис. 5 и 6). Географическая широта и амплитуда цирканнуальных колебаний метеорологических факторов не оказывали значимого влияния на сезонную динамику ИМТ (рис. 7). Сезонная динамика погодных условий в исследуемых регионах представлена в табл. 4.

Физическая активность и диета могут оказать существенное влияние на массу тела. Хотя сезонные изменения физической активности будут зависеть от климатических условий, возраста [46], профессии, участия в сезонных работах [60], занятий сезонными видами спорта, во многих исследованиях было показано, что обычно летом среднестатистический человек делает больше шагов, чем зимой [61]. Некоторые работы, включенные в наш мета-анализ, сообщают о существенном увеличении физической активности летом по сравнению с зимой [43, 44, 46, 52, 53].

Цирканнуальные колебания погодных условий оказывают влияние на доступность различных продуктов питания, а культурные традиции, связанные с праздниками и постами, могут внести дополнительные коррективы в состав и калорийность диеты. Мета-анализ сезонной динамики изменений диеты в различных регионах [62] выявил определенные тенденции: фрукты чаще потребляли осенью; яйца, алкогольные напитки чаще включали в рацион весной и летом, а овощи и продукты из мяса — летом; крупы и зерновые продукты чаще ели осенью и весной; максимально калорийной диета была весной. Работа амери-

Таблица 1. Панельные исследования, включенные в мета-анализ

Публикация	Период исследования	ИФ	Параметры	Общая выборка	Средний возраст	Пол, <i>%</i> мужчин	Сезоны	Место исследования, географические координаты
Chiriboga D.E. et al., 2009 [43]	1994–1998	S	ИМТ	534	48	52**	3, В, Л, О	Bycrep, Массачусетс, США, 42°16' с.ш. 71°47' з.д., 146 м н/м
Clemes S. et al., 2011 [44]	2005-2006	2	ИМТ, М, Ж	45	39	42	3, Л	Графства Корнуолл и Лестершир, Великобритания
Cizza G. et al., 2005 [45]	I	2.5	ИМТ, М	28	42	29	3, Л	Бетесда (Мэриленд), США, 38°58' с.ш. 77°3.д., 97 м н/м
Fuse S. et al., 2020 [29]	2016–2017	4.5	ИМТ, М, Ж	46	41	**05	3, Л	Токио, Япония, 35°42' с.ш., 139°36' в.д., 46 м н/м
Goodwin J. et al., 2001 [46]	3 года	2	MMT, M, Ж	45	24 n 74*	100	3, Л	Эксетер, Великобритания, 50°43' с.ш. 3°32' з.д., 7 м н/м
Haggarty P. et al., 1994 [47]	I	4	M, Ж	6	38	100	3, Л	Абердин, Великобритания, $57^{\circ}$ с.ш., $2^{\circ}$ з.д., $13$ м н/м
Hassi J. et al., 2001 [48]	ı	4.8	Σ	20	33	100	3, В, Л, О	Колари, Финляндия, 67° с.ш., 25° в.д., 155 м н/м
Hattori T. et al., 2015 [41]	2010–2011	1.5	ИМТ, М, Ж	62	38	100	3, Л	Сендай, Япония, 38°16' с.ш. 140°52' в.д., 57 м н/м
Kanikowska D. et al., 2013 [38]	2010–2011	2.5	ИМТ	S	24	100	3, Л	Нагакуте, Япония, 35°1′ с.ш., 137° в.д., 139 м н/м
Koon N., 1980 [36]	1978–1979	2.2	Σ	15	42	100	3, Л	Саппоро, Япония, 43° с.ш., 141°2′ в.д., 17 м н/м
Kristal-Boneh E. et al., 2000 [49]	ı	5.5	ИМТ	120	45	100	3, Л	Раанана, Израиль, 32° с.ш., 34°52′ в.д., 40 м н/м
Leonard W.R. et al., 2014 [50]	2009–2011	1.7	MMT, M, Ж	94	19 и старше*	37**	3, Л	Бердигестях, Саха, Россия, 62° с.ш., 126°40′ в.д., 212 м н/м
Martinez-Nicolas A. et al., 2015 [51]	2011–2013	2.7	ИМТ	09	25	0	3, Л	Базель, Швейцария, 47°33′ с.ш. 07°37′ в.п., 317 м н/м
Mitsui T. et al., 2010 [52]	2008-2009	7	ИМТ, М	51	44	100	3, Л	Хасиками, Япония, 40°27' с.ш., 141°37' в.д., 46 м н/м
O'Connell S.E. et al., 2014 [53]	2009–2010	1.5	имт, м, ж	46	42	28**	3, В, Л, О	Ньюкасл, Великобритания, 54°58′ с.ш. 1°36′ з.д., 30 м н/м
Pasquali R. et al., 1984 [54]	1979—1980	5	Σ	24	28	58	3, В, Л, О	Болонья, Италия, 44°30' с.ш. 11°21' в.д., 54 м н/м
Plasqui G. et al., 2003 [17]	I	4.2	M, Ж	25	25	40**	3, В, Л, О	Маастрихт, Нидерланды, 50°52' с.ш., 5°41' в.д., 49 м н/м
Sinha P. et al., 2010 [55]	2004-2005	1.5	ИМТ	132	28	0	3, Л	Нью-Дели, Индия, 28°42′ с.ш. 77°12′ в.д., 216 м н/м
Sukhanova I.V. et al., 2014 (1) [56]	2007–2011	0.4	ИМТ, М	17	37	100	3, В, Л, О	Сыктывкар, Россия, 61°40′ с.ш. 50°49′ в.д., 172 м н/м
Sukhanova I.V. et al., 2014 (2) [56]	2007–2011	0.4	ИМТ, М	18	38	100	3, В, Л, О	3, В, Л, О Магадан, Россия, 59°34' с.ш. 150°48' в.д., 70 м н/м
Примемение: ИФ — импакт ф	— импакт фактоп жупнада по https://www.scimagoir.com ИМТ	To https	e.//www.scimag	nir com M		O Maccel Te	та М – мас	— нитекс массы тепа — масса тепа — ж. — пропентное солержание жира 3 — зима — В —

Примечание: ИФ – импакт фактор журнала по https://www.scimagojr.com, ИМТ – индекс массы тела, М – масса тела, Ж – процентное содержание жира, 3 – зима, В – весна, Л – лето, О – осень, \* – отдельно исследовались люди разных возрастных групп, \*\* – отдельно исследовались мужчины и женщины.

Таблица 2. Кросс-секциональные исследования, включенные в мета-анализ

Публикация	Период исследования	ΦИ	Параметры	Возраст	Пол, <i>%</i> мужчин	Объем выборки				
						зима	весна	лето	осень	Место исследования, географические координаты
Anthanont P. et al., 2017 [42]	1995–2012	2.5	ИМТ, М, Ж	41	54	220	_	214	_	Рочестер, Миннесота, США, 40° с.ш. 92°27′ з.д., 312 м н/м
Nakayama K. et al., 2013 [57]	2009–2011	3	ИМТ	52	54	1080	_	979	_	Симоцуке, Япония, 36°23′ с.ш., 139°50′ в.д., 200 м н/м
Pham D. et al., 2020 [58]	2009–2017	6	ИМТ, М, Ж	38	44**	169	330	148	220	Сеул, Южная Корея, 37°35' с.ш., 127° в.д., 38 м н/м
Sung K.C. et al., 2006 [39]	2002-2003	2.2	ИМТ	47	65	2631	2177	3445	3632	Сеул, Южная Корея, 37°35' с.ш., 127° в.д., 38 м н/м
Visscher T.L.S. et al., 2004 [59]	1993—1997	5	ИМТ, М	40	46**	17824	17824	17824	17824	Амстердам, Нидерланды, 52°23′ с.ш., 4°54′ в.д., –2 м н/м

Примечание: обозначения см. табл. 1.

**Таблица 3.** Сезонная динамика массы тела, содержания жира и индекса массы тела (ИМТ) по результатам панельных и кросс-секциональных исследований

Сравнивает	мые сезоны	Кол-во		$I^2\%$	Тест на общий эффект							
1 сезон/выборка	2 сезон/выборка	исследований	Средняя разница		Rand. или Fix.	Z	P					
		Масса те.	іа, кг									
Зима/18769	Лето/18748	18	0.27 [-0.28, 0.82]	0	F	0.97	0.33					
Зима/18 143	Весна/18304	8	0.02 [-0.55, 0.59]	0	F	0.07	0.94					
Зима/18 143	Осень/18 194	8	-0.03 [-0.55, 0.50]	0	F	0.10	0.92					
Осень/18194	Лето/18122	8	0.33 [-0.25, 0.91]	0	F	1.10	0.27					
Весна/18304	Лето/18122	8	0.13 [-0.49, 0.76]	0	F	0.42	0.67					
Весна/18304	Осень/18 194	8	-0.10 [-0.64, 0.44]	0	F	0.36	0.72					
	•	% Жи	pa		I		1					
Зима/772	Лето/751	10	0.30 [-0.43, 1.02]	0	F	0.80	0.42					
Зима/240	Весна/401	3	0.24 [-0.72, 1.21]	0	F	0.49	0.62					
Зима/240	Осень/291	3	0.23 [-0.83, 1.29]	0	F	0.42	0.67					
Осень/291	Лето/219	3	-0.41 [-1.48, 0.65]	0	F	0.76	0.45					
Весна/401	Лето/219	3	-0.48 [-1.45, 0.50]	0	F	0.96	0.34					
Весна/401	Осень/291	3	-0.04 [-0.97, 0.89]	0	F	0.09	0.93					
ИМТ, $\kappa \Gamma/M^2$												
Зима/23230	Лето/23922	20	0.15 [0.05, 0.25]	0	F	2.82	0.005					
Зима/21239	Весна/20946	7	0.10 [-0.03, 0.23]	0	F	1.56	0.12					
Зима/21239	Осень/22291	7	0.04 [-0.08, 0.17]	0	F	0.68	0.50					
Осень/22291	Лето/22032	7	0.11 [0.00, 0.21]	0	F	2.0	0.05					
Весна/20946	Лето/22032	7	0.09 [-0.01, 0.20]	0	F	1.78	0.08					
Весна/20946	Осень/22291	7	-0.04 [-0.15, 0.08]	0	F	0.62	0.54					

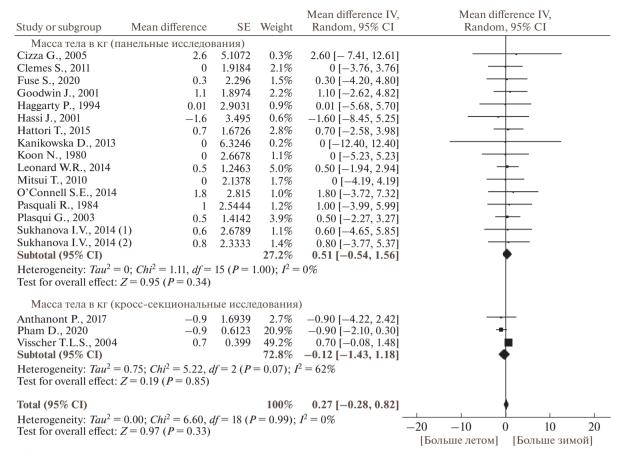


Рис. 2. Сезонная динамика (зима против лета) массы тела.

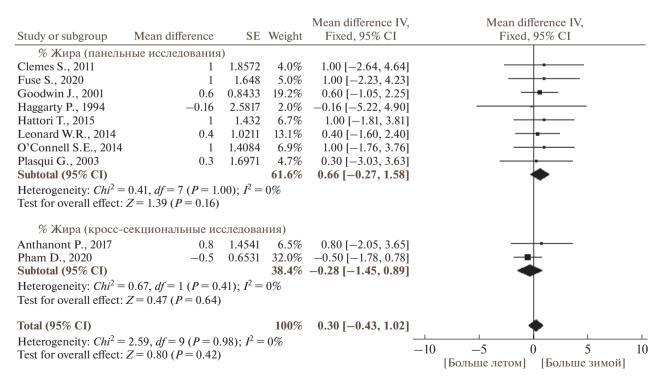


Рис. 3. Сезонная динамика (зима против лета) процентного содержания жира.

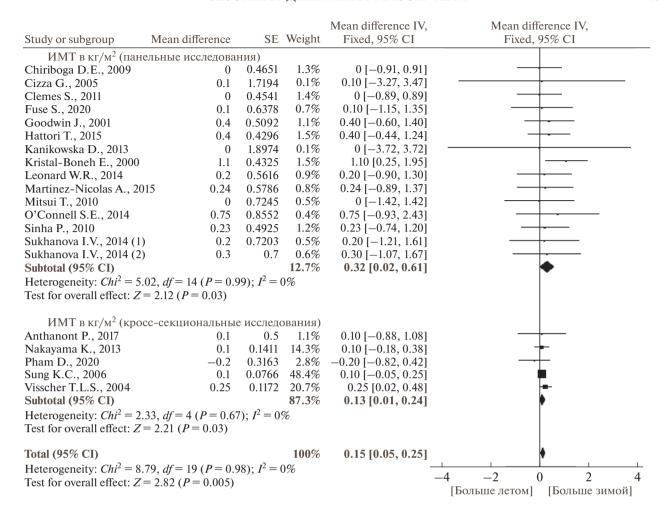


Рис. 4. Сезонная динамика (зима против лета) индекса массы тела (ИМТ).

канских ученых [63] показала, что процент калорий, поступающих в организм от потребления насыщенных жиров, максимален в октябре-январе; от потребления ненасыщенных жиров в августе-сентябре; от потребления углеводов весной; а потребление протеинов одинаково в течение всего года. Согласно исследованиям, проведенным в Шотландии, калорийность диеты существенно не различалась между сезонами, но поступление в организм витаминов зависело от сезона. Пища была максимально насыщена витамином A весной, витамином C – летом и осенью, витамином E — летом [64]. В некоторых исследованиях, включенных в наш мета-анализ сообщается об отсутствии различий между зимой и летом в калорийности питания [42, 43, 53, 54]. Также не было различий между мужчинами и женщинами

в сезонной динамике количества потребляемых калорий [43, 53].

Следует отметить, что скорость общего метаболизма и общий расход энергии у людей по данным большинства работ также существенно не изменялись зимой по сравнению с летом [40, 42, 47, 50, 65, 66]. Однако в исследовании в Австралии наблюдали в культуре человеческих лейкоцитов увеличение клеточного дыхания и гликолитической активности зимой по сравнению с летом [40].

В итоге, несмотря на то, что масса тела и процентное содержание жира по результатам метаанализа не показали сезонной динамики, ИМТ здоровых людей был больше зимой, чем летом. Хотя нельзя полностью исключить влияния связанных с сезоном изменений в общем метаболизме и диете, наиболее вероятная причина этой дина-

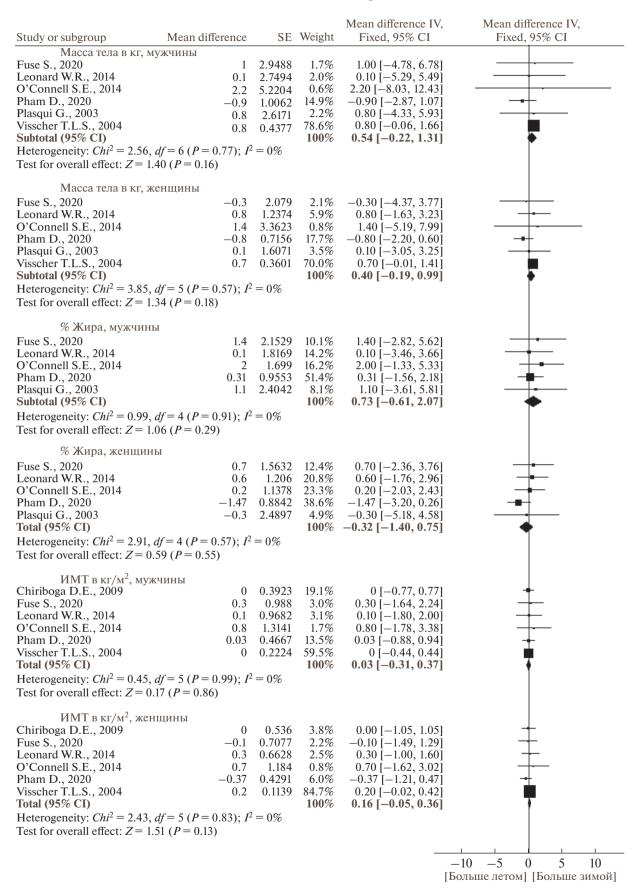
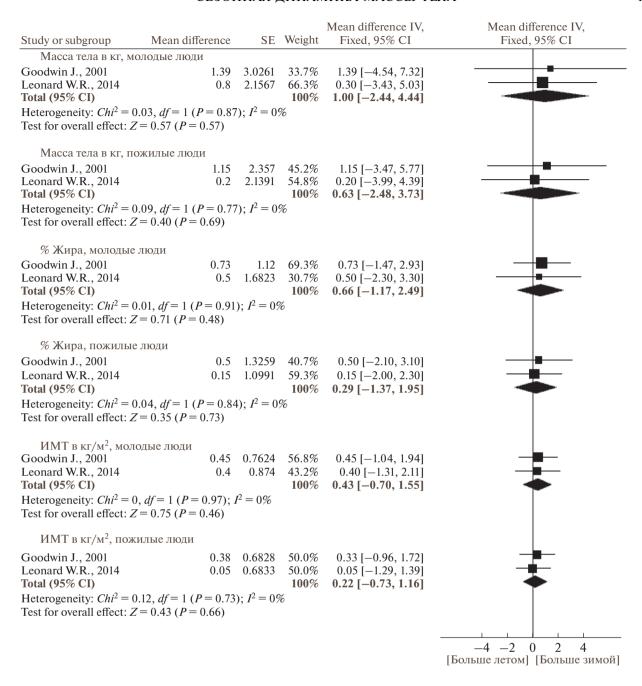


Рис. 5. Зависимость от пола сезонной динамики (зима против лета) массы тела, содержания жира и индекса массы тела (ИМТ).



**Рис. 6.** Зависимость от возраста сезонной динамики (зима против лета) массы тела, содержания жира и индекса массы тела (ИМТ).

мики заключается в сезонных колебаниях физической активности, которая максимальна летом и минимальна зимой.

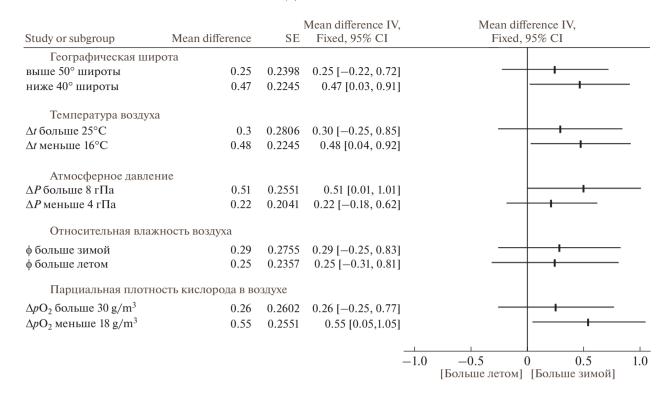
#### выводы

1. Масса тела и процентное содержание жира не имели выраженной сезонной динамики.

- 2. По результатам мета-анализа панельных и кросс-секциональных исследований ИМТ был больше зимой, чем летом.
- 3. Не было выявлено зависимости сезонной динамики массы тела, содержания жира и ИМТ от пола и возраста.
- 4. Географическая широта и амплитуда цирканнуальных колебаний метеорологических фак-

**Таблица 4.** Сезонная динамика метеорологических факторов в исследуемых регионах (регионы расположены в порядке убывания географической широты)

Регион	Температура воздуха, °С		Атмосферное давление, гПа		Относительная влажность, %		ρO <sub>2</sub> , г/м <sup>3</sup>	
	зима	лето	зима	лето	зима	лето	зима	лето
Колари, Финляндия	-10.6	15.9	983	989	83	66	302	273
Бердигестях, Саха, Россия	-33.6	19.5	993	976	68	61	335	266
Сыктывкар, Россия	-10.8	16.9	1000	992	83	72	308	273
Магадан, Россия	-14.5	11.9	993	992	64	82	310	278
Абердин, Великобритания	2.9	14.7	999	1002	88	85	291	278
Ньюкасл, Великобритания	2	14.7	989	993	85	77	289	276
Амстердам, Нидерланды	5	17	1012	1012	81	71	292	279
Маастрихт, Нидерланды	11.0	21.0	999	999	84	73	289	273
Эксетер, Великобритания	5.6	14.9	1013	1012	85	75	292	281
Графства Корнуолл и Лестершир, Великобритания	4.0	16.5	1004	1003	89	81	291	276
Базель, Швейцария	3.2	22.3	979	977	83	73	285	262
Болонья, Италия	8.2	26.5	1011	1006	77	67	288	265
Вустер, Массачусетс, США	0.1	23.1	997	998	66	73	294	267
Саппоро, Япония	-3.6	22.9	1007	1003	70	77	301	264
Рочестер, Миннесота, США	-4.6	23.0	965	965	78	78	290	258
Хасиками, Япония	0	22.6	1012	1006	73	87	298	268
Бетесда (Мэриленд), США	4.1	26.1	1004	1001	65	67	291	264
Сендай, Япония	3	28	1008	1006	59	77	294	262
Сеул, Южная Корея	1	24	1009	993	60	73	295	264
Симоцуке, Япония	2.4	22.3	1006	1001	74	85	294	268
Токио, Япония	7.8	25.0	1011	1003	55	81	289	265
Нагакуте, Япония	3	29	1007	1001	66	80	288	261
Раанана, Израиль	16.7	29	1011	1002	73	68	278	261
Нью-Дели, Индия	17.8	33.2	987	971	69	55	273	249



**Рис. 7.** Зависимость от климата региона сезонной динамики (зима против лета) индекса массы тела (ИМТ в  $\kappa r/m^2$ ).

торов не оказывали значимого влияния на сезонную динамику ИМТ.

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Ebling FJ. On the value of seasonal mammals for identifying mechanisms underlying the control of food intake and body weight // Horm. Behav. 2014. V. 66. № 1. P. 56.
- 2. *Arrojo E., Drigo R., Bianco A.C.* Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2011. V. 43. № 10. P. 1432.
- 3. *Dardente H., Hazlerigg D.G., Ebling F.J.* Thyroid hormone and seasonal rhythmicity // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014. V. 5. P. 19.
- 4. Ostrowska Z., Kos-Kudla B., Marek B., Kajdaniuk D. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process // Endocr. Regul. 2003. V. 37. № 3. P. 163.
- 5. Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function / Eds. Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trence D.L., Wilson D.P. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000—. 2016 Sep. 27. PMID: 25905415.

- Arancibia S., Rage F., Astier H., Tapia-Arancibia L. Neuroendocrine and autonomous mechanisms underlying thermoregulation in cold environment // Neuroendocrinology. 1996. V. 64. № 4. P. 257.
- 7. Louzada R.A., Santos M.C., Cavalcanti-de-Albuquerque J.P. et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is upregulated in rat slow- and fast-twitch skeletal muscle during cold exposure // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014. V. 307. № 11. P. E1020.
- 8. O'Malley B.P., Cook N., Richardson A. et al. Circulating catecholamine, thyrotrophin, thyroid hormone and prolactin responses of normal subjects to acute cold exposure // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1984. V. 21. № 3. P. 285.
- 9. Tsibulnikov S., Maslov L., Voronkov N., Oeltgen P. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold // Hormones. 2020. V. 19. № 3. P. 329.
- 10. *Mirit E., Palmon A., Hasin Y., Horowitz M.* Heat acclimation induces changes in cardiac mechanical performance: the role of thyroid hormone // Am. J. Physiol. 1999. V. 276. № 2. P. R550.
- 11. *de Bruijn R., Romero L.M.* The role of glucocorticoids in the vertebrate response to weather // Gen. Comp. Endocrinol. 2018. V. 269. P. 11.
- 12. Romero L.M. Seasonal changes in plasma glucocorticoid concentrations in free-living vertebrates // Gen. Comp. Endocrinol. 2002. V. 128. № 1. P. 1.
- 13. Lee M.J., Pramyothin P., Karastergiou K., Fried S.K. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity // Biochim. Biophys. Acta. 2014. V. 1842. № 3. P. 473.

- 14. *McCarthy H.D., Kilpatrick A.P., Trayhurn P., Williams G.* Widespread increases in regional hypothalamic neuropeptide Y evels in acute cold-exposed rats // Neuroscience. 1993. V. 54. № 1. P. 127.
- 15. *Pétervári E., Balaskó M., Uzsoki B., Székely M.* Effects of neuropeptide Y antagonists on food intake in rats: differences with cold-adaptation // Peptides. 2006. V. 27. № 1. P. 150.
- 16. Farkas V., Kelenyi G., Sandor A. A dramatic accumulation of glycogen in the brown adipose tissue of rats following recovery from cold exposure // Arch. Biochem. Biophys. 1999. V. 365. № 1. P. 54.
- 17. *Plasqui G., Kester A.D., Westerterp K.R.* Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. V. 285. № 2. P. E338.
- 18. *Boon P., Visser H., Daan S.* Effect of photoperiod on body mass, and daily energy intake and energy expenditure in young rats // Physiol. Behav. 1997. V. 62. № 4. P. 913.
- 19. *Moreno J.P., Crowley S.J., Alfano C.A. et al.* Potential circadian and circannual rhythm contributions to the obesity epidemic in elementary school age children // Int. J. Behav. Nutr. Phys Act. 2019. V. 16. № 1. P. 25.
- 20. Chambers J.B., Williams T.D., Nakamura A. et al. Cardiovascular and metabolic responses of hypertensive and normotensive rats to one week of cold exposure // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. V. 279. № 4. P. R1486.
- 21. Evans S.A., Parsons A.D., Overton J.M. Homeostatic responses to caloric restriction: influence of background metabolic rate // J. Appl. Physiol. (1985). 2005. V. 99. № 4. P. 1336.
- 22. Shechtman O., Fregly M.J., van Bergen P., Papanek P.E. Prevention of cold-induced increase in blood pressure of rats by captopril // Hypertension. 1991. V. 17. № 6. Pt. 1. P. 763.
- 23. Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2006. V. 290. № 6. P. F1472.
- 24. *Horowitz M*. From molecular and cellular to integrative heat defense during exposure to chronic heat // Comp. Biochem. Physiol A Mol. Integr. Physiol. 2002. V. 131. № 3. P. 475.
- 25. *Matthew C.B.* Heat acclimation in telemetry equipped rat // J. Therm. Biol. 1997. V. 22. № 4–5. P. 275.
- 26. Knight W.D., Witte M.M., Parsons A.D. et al. Long-term caloric restriction reduces metabolic rate and heart rate under cool and thermoneutral conditions in FBNF1 rats // Mech. Ageing Dev. 2011. V. 132. № 5. P. 220.
- 27. *Deveci D., Egginton S.* Effects of acute and chronic cooling on cardiorespiratory depression in rodents // J. Physiol. Sci. 2007. V. 57. № 1. P. 73.
- 28. *Цибульнико С.Ю.*, *Маслов Л.Н.*, *Нарыжная Н.В.*, *Иванов В.В.* Хроническое периодическое воздействие холода не влияет на артериальное давление и устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2018. Т. 62. № 1. С. 17. *Tsibulnikov S.Y.*, *Maslov L.N.*, *Naryzhnaya N.V.*, *Ivanov V.V.* Chronic Periodic Cold Exposure Had No Af-

fect the Blood Pressure and Stability of Heart to Action

- Ischemia and Reperfusion // Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2018. V. 62. № 1. P. 17.
- 29. Fuse S., Sugimoto M., Kurosawa Y. et al. Relationships between plasma lipidomic profiles and brown adipose tissue density in humans // Int. J. Obes. (Lond). 2020. V. 44. № 6. P. 1387.
- 30. *Au-Yong I.T., Thorn N., Ganatra R. et al.* Brown adipose tissue and seasonal variation in humans // Diabetes. 2009. V. 58. № 11. P. 2583.
- 31. *Kern P.A., Finlin B.S., Zhu B. et al.* The effects of temperature and seasons on subcutaneous white adipose tissue in humans: evidence for thermogenic gene induction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. V. 99. № 12. P. E2772.
- 32. *Nirengi S., Sakane N., Amagasa S. et al.* Seasonal differences in brown adipose tissue density and pulse rate variability in a thermoneutral environment // J. Physiol. Anthropol. 2018. V. 37. № 1. P. 6.
- 33. Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M. et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity // Diabetes. 2009. V. 58. № 7. P. 1526.
- 34. *Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagud-za M.M.* Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis // Chronobiol. Int. 2021. V. 38. № 3. P. 301.
- 35. Holdaway I.M., Mason B.H., Gibbs E.E. et al. Seasonal variation in the secretion of mammotrophic hormones in normal women and women with previous breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 1997. V. 42. № 1. P. 15.
- 36. *Koono N.* Reciprocal changes in serum concentrations of triiodothyronine and reverse triiodothyronine between summer and winter in normal adult men // Endocrinol. Jpn. 1980. V. 27. № 4. P. 471.
- 37. Van Cauter E.W., Virasoro E., Leclercq R., Copinschi G. Seasonal, circadian and episodic variations of human immunoreactive beta-MSH, ACTH and cortisol // Int. J. Pept. Protein Res. 1981. V. 17. № 1. P. 3.
- 38. Kanikowska D., Sato M., Iwase S. et al. Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study // Int. J. Biometeorol. 2013. V. 57. № 3. P. 475.
- 39. *Sung K.C.* Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans // Int. J. Cardiol. 2006. V. 107. № 3. P. 338.
- Calton E.K., Keane K.N., Raizel R. et al. Winter to summer change in vitamin D status reduces systemic inflammation and bioenergetic activity of human peripheral blood mononuclear cells // Redox Biol. 2017. V. 12. P. 814.
- 41. *Hattori T., Munakata M.* Blood pressure measurement under standardized indoor condition may mask seasonal blood pressure variation in men with mildly elevated blood pressure // Clin. Exp. Hypertens. 2015. V. 37. № 4. P. 317.
- 42. Anthanont P., Levine J.A., McCrady-Spitzer S.K., Jensen M.D. Lack of Seasonal Differences in Basal Metabolic Rate in Humans: A Cross-Sectional Study // Horm. Metab. Res. 2017. V. 49. № 1. P. 30.
- 43. Chiriboga D.E., Ma Y., Li W. et al. Seasonal and sex variation of high-sensitivity C-reactive protein in

- healthy adults: a longitudinal study // Clin. Chem. 2009. V. 55. № 2. P. 313.
- 44. Clemes S.A., Hamilton S.L., Griffiths P.L. Summer to winter variability in the step counts of normal weight and overweight adults living in the UK // J. Phys. Act. Health. 2011. V. 8. № 1. P. 36.
- 45. Cizza G., Romagni P., Lotsikas A. et al. Plasma leptin in men and women with seasonal affective disorder and in healthy matched controls // Horm. Metab. Res. 2005. V. 37. № 1. P. 45.
- 46. Goodwin J., Pearce V.R., Taylor R.S. et al. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people // Age Ageing. 2001. V. 30. № 4. P. 311.
- 47. Haggarty P., McNeill G., Manneh M.K. et al. The influence of exercise on the energy requirements of adult males in the UK // Br. J. Nutr. 1994. V. 72. № 6. P. 799.
- 48. *Hassi J., Sikkilä K., Ruokonen A., Leppäluoto J.* The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions // J. Endocrinol. 2001. V. 169. № 1. P. 195.
- 49. *Kristal-Boneh E., Froom P., Harari G. et al.* Summerwinter differences in 24 h variability of heart rate // J. Cardiovasc. Risk. 2000. V. 7. № 2. P. 141.
- 50. Leonard W.R., Levy S.B., Tarskaia L.A. et al. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia // Am. J. Hum. Biol. 2014. V. 26. № 4. P. 437.
- 51. *Martinez-Nicolas A., Meyer M., Hunkler S. et al.* Daytime variation in ambient temperature affects skin temperatures and blood pressure: Ambulatory winter/summer comparison in healthy young women // Physiol. Behav. 2015. V. 149. P. 203.
- 52. *Mitsui T., Barajima T., Kanachi M., Shimaoka K.* Daily walking activity among male office workers in a rural town in northern Japan // J. Physiol. Anthropol. 2010. V. 29. № 1. P. 43.
- 53. O'Connell S.E., Griffiths P.L., Clemes S.A. Seasonal variation in physical activity, sedentary behaviour and sleep in a sample of UK adults // Ann. Hum. Biol. 2014. V. 41. № 1. P. 1.
- 54. Pasquali R., Baraldi G., Casimirri F. et al. Seasonal variations of total and free thyroid hormones in healthy men: a chronobiological study // Acta Endocrinol. (Copenh). 1984. V. 107. № 1. P. 42.
- 55. Sinha P., Taneja Davender Kumar, Narender Pal Singh, Saha R. Seasonal Variation of Blood Pressure in Normotensive Females Aged 18 to 40 Years in an Urban

- Slum of Delhi, India // Asia Pacific J. Public Health. 2010. V. 22. № 1. P. 134.
- 56. Суханова И.В., Вдовенко С.И., Максимов А.Л. и др. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей у жителей Европейского Севера и Северо-Востока России // Экология человека. 2014. № 10. С. 3.

  Sukhanova I.V., Vdovenko C.I., Maximov A.L. et al. Comparative analysis of morphofunctional indices in residents of European North and Russia North-East //
- 57. Nakayama K., Miyashita H., Yanagisawa Y., Iwamoto S. Seasonal effects of UCP1 gene polymorphism on visceral fat accumulation in Japanese adults // PLoS One. 2013. V. 8. № 9. P. e74720.

Human Ecology. 2014. № 10. P. 3.

- 58. *Pham D.D.*, *Lee J.H.*, *Hong K.H. et al.* Seasonal effects on resting energy expenditure are dependent on age and percent body fat // Clin. Nutr. 2020. V. 39. № 4. P. 1276.
- 59. Visscher T.L., Seidell J.C. Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004. V. 28. № 10. P. 1309.
- 60. *Sabbağ C*. Seasonal BMI changes of rural women living in Anatolia // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2012. V. 9. № 4. P. 1159.
- 61. *Shephard R.J., Aoyagi Y.* Seasonal variations in physical activity and implications for human health // Eur. J. Appl. Physiol. 2009. V. 107. № 3. P. 251.
- 62. Stelmach-Mardas M., Kleiser C., Uzhova I. et al. Seasonality of food groups and total energy intake: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Clin. Nutr. 2016. V. 70. № 6. P. 700.
- 63. *Ma Y., Olendzki B.C., Li W. et al.* Seasonal variation in food intake, physical activity, and body weight in a predominantly overweight population // Eur. J. Clin. Nutr. 2006. V. 60. № 4. P. 519.
- 64. Fyfe C.L., Stewart J., Murison S.D. et al. Evaluating energy intake measurement in free-living subjects: when to record and for how long? // Public Health Nutr. 2010. V. 13. № 2. P. 172.
- 65. *Plasqui G., Westerterp K.R.* Seasonal variation in total energy expenditure and physical activity in Dutch young adults // Obes. Res. 2004. V. 12. № 4. P. 688.
- 66. Buchowski M.S., Choi L., Majchrzak K.M. et al. Seasonal changes in amount and patterns of physical activity in women // J. Phys. Act. Health. 2009. V. 6. № 2. P. 252.

### Seasonal Body Weight Dynamics in Healthy People: a Meta-Analysis

N. V. Kuzmenko<sup>a, b, \*</sup>, V. A. Tsyrlin<sup>a</sup>, M. G. Pliss<sup>a, b</sup>, M. M. Galagudza<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia <sup>b</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia \*E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Most mammalian species are known to accumulate body fat in the summer. Since the average modern people actively use artificial lighting, heating, air conditioning, and also usually do not experience periods of lack of food, seasonal adaptation strategies of people can differ significantly from other mammals. The purpose of this meta-analysis is to study the seasonal dynamics of body weight in healthy adultsin regions with different types of climate. We carried out a meta-analysis of 20 panel and 5 cross-sectional studies, that reported on

the seasonal dynamics of body weight indicators in healthy people living in regions with different types of climate (from subarctic to tropical). According to the results of our meta-analysis, BMI (body mass index) of people is subject to seasonal dynamics with a maximum in winter and nadir in summer. There was no dependence of seasonal dynamics of body weight on gender and age. The geographic latitude and the amplitude of circannual fluctuations of meteorological factors did not significantly affect the seasonal dynamics of BMI. The most possible reason for the seasonal dynamics of BMI is seasonal fluctuations in physical activity, which is maximum in summer and minimum in winter.

Keywords: body weight, body mass index, season, gender, age, climate.

#### — ОБЗОРЫ —

УДК 612.63.04,618.1-089.87

### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

© 2021 г. К. А. Тониян<sup>1, 2, \*</sup>, О. И. Орлов<sup>1</sup>, В. В. Бояринцев<sup>3</sup>, И. В. Огнева<sup>1, 4, \*\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия <sup>2</sup>ФГБУ Клиническая больница № 1 (Волынская) УДП РФ, Москва, Россия <sup>3</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

> \*E-mail: ktoniyan@mail.ru \*\*E-mail: iogneva@yandex.ru Поступила в редакцию 22.12.2020 г. После доработки 26.05.2021 г. Принята к публикации 01.06.2021 г.

В данном обзоре рассматриваются молекулярно-клеточные изменения в патогенезе эндометриоза. Приведены данные об изменениях врожденного и адаптивного иммунитета, рассмотрена роль нарушений гормонального фона и ядерных рецепторов к стероидным гормонам, обсужден возможный эпителиально-мезенхимальный переход как в клетках самого эндометрия, так и в месте их прикрепления при формировании эктопического очага эндометрия. Обсуждается роль сочетанного действия различных факторов в патогенезе эндометриоза.

*Ключевые слова:* эндометриоз, аденомиоз, иммунологическая толерантность, клеточная адгезия, клеточная подвижность.

**DOI:** 10.31857/S0131164621060126

В последние годы все большую распространенность среди гинекологических патолгий приобретает эндометриоз, что не позволяет исключить влияния различных экологических факторов на дебют и развитие данного заболевания.

По определению, эндометриоз представляет собой формирование очагов из ткани, подобной эпителию эндометрия, вне полости матки. Такой патогенез противоречит одной из ключевых парадигм эмбрионального развития, где каждый тип клеток после прохождения всех этапов дифференцировки и морфогенеза находится на своем месте в своем микроокружении, взаимодействуя с соседними клетками и типами клеток. Соответственно, формирование очагов ткани в нехарактерной для нее локализации требует с одной стороны, возможности для нее туда попасть, а с другой стороны – изменений в той ткани, куда она встраивается: должна быть возможность для адгезии клеток и иммунологическая толерантность на формирующийся "аутотрансплантат". Хотя эндометриоз является доброкачественным пролиферативным заболеванием, он имеет общие характеристики с опухолевыми процессами, в частности, воспалительное состояние, инвазия соседних тканей, индукция ангиогенеза и устойчивость к апоптозу [1].

#### Локализация очагов эндометриоза

Аденомиоз характеризуется наличием в миометрии доброкачественного разрастания эндометриальных желез и стромы эндометрия. Ретроспективные исследования показывают, что дебют заболевания обычно приходится на 30—40 лет, часто сосуществует с лейомиомой, и, хотя, при этом меноррагия является наиболее частым признаком, примерно треть случаев протекает бессимптомно [2].

Локализация эндометриодиного очага в яичнике является самой распространенной среди эктопических очагов. Впервые довольно хорошо описана еще в 1925 г. основоположником теории ретроградной менструации, как причины эндометриоза, *J.A. Sampson* [3]. Следует отметить, что широкоприменяемый маркер злокачественной опухоли яичников CA-125 может оставаться в пределах нормы, что, вероятно, зависит от степени дифференцировки опухоли [4, 5].

Одной из наиболее подробно описанных локализаций является формирование эндометриод-

ного очага в брюшной стенке. Чаще всего, такую локализацию связывают с предшествующими гинекологическими вмешательствами. Так, считают, что эндометриоз брюшной стенки является редким заболеванием, которое возникает после кесарева сечения или тазовой хирургии и имеет частоту 0.03—1.5% у женщин с подобным анамнезом [6].

Диагностика эндометриоза различных отделов желудочно-кишечного тракта также имеет целый ряд диагностических проблем в связи с его неспецифическими симптомами. В то же время, своевременная и адекватная постановка диагноза позволяет предлагать медикаментозное лечение в качестве терапии первой линии при эндометриозе кишечника, хотя и не во всех случаях [7]. Более того, зафиксированы редкие случаи субмукозной и субэпителиальной опухоли желудка, которые впоследствии были определены как эндометриоз [8, 9].

После брюшины и желудочно-кишечного тракта на втором месте по распространенности очагов локализации эндометриоза вне репродуктивной системы находится мочевыделительная система, в первую очередь, мочевой пузырь и мочеточники, где очаги эндометриоза удаляют хирургически [10].

Наиболее редкими случаями формирования очагов эндометриоза вне органов малого таза являются случаи торакального эндометриоза. Для него характерны катамениальная плевральная боль, одышка, кровохарканье. Так, *D.B. Flieder et al.* [11] описывают клинико-патологические особенности девяти случаев плевро-легочного эндометриоза и первого случая легочного эктопического децидуоза. На очагах железистого эпителия были выявлены панцитокератин, рецепторы к эстрогену и прогестерону. При этом клетки стромы окрашивались на виментин, актин, десмин, и также, рецепторы к эстрогену и прогестерону [11].

Очень редкими представляются случаи локализации эндометриодиных очагов в носослезном (назолакримальном) канале [12], описанные даже для раннего подросткового возраста, когда у 13-летней девочки наблюдалось катамениальное кровотечение в слезном мениске левого глаза [13].

Таким образом, при эндометриозе манифестное формирование очага эндометрия, представляющего собой эпителиальную ткань (однослойный призматический эпителий), происходит также при его прикреплении к эпителиальной ткани, преимущественно к мезотелию (однослойный плоский эпителий, развивается из мезодермы и способен к регенерации за счет митотических делений), образующему серозные оболочки матки, яичника, брюшной стенки, желудочно-кишечного тракта, мочеточника и мочевого пузыря. Для

формирования эндометриоидного очага должно быть сочетанное действие нескольких факторов. С одной стороны, это изменение структуры клеточного слоя в том месте, где возникает очаг, чтобы эндометрийподобная клетка могла прикрепиться и начать пролиферировать, на фоне изменения иммунного статуса. С другой стороны, клетки эндометрия должны претерпевать некоторые изменения, в частности, в способности к миграции, адгезии и последующей пролиферации в нехарактерном окружении. В данном обзоре авторы рассматривают каждый из этих факторов.

#### Изменения иммунного статуса

Формирование эктопического очага эндометриоидной ткани неизбежно должно сопровождаться изменением иммунологического статуса. Избегание иммунологического надзора и формирование иммунологической толерантности к клеткам эндометрия в месте их нехарактерной локализации могут быть аналогичны таковым при развитии опухоли. Однако, применительно к эндометриозу, эти процессы изучены недостаточно.

Адгезия эндометрийподобных клеток в нехарактерном месте приводит, в первую очередь, к активации резидентых антиген-представляющих клеток в данной ткани и последующему развитию воспаления с вовлечением всех компонентов иммунной системы с регуляцией, в том числе и по цепи обратной связи.

Резидентные антиген-представляющие клетки. Дендритные клетки — это антигенпрезентирующие клетки, происходящие из костного мозга, которые действуют как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом и участвуют в формировании иммунной толерантности при воспалительных и опухолевых заболеваниях [14]. В эктопических эндометриодиных очагах, локализованных на брюшине и в окружающей ткани мезотелия, наблюдается значительное увеличение незрелых дендритных клеток по сравнению с эндометрием, локализованным в матке, и с тканью мезотелия, которая находится значительно дальше от места поражения [15]. В связи с этим, авторы исследования полагают, что сохранение эктопического очага связано как раз с тем, что незрелые дендритные клетки не способны адекватно представлять эктопический антиген и это не приводит к его элиминации [15].

Не только дендритные клетки, но и макрофаги презентируют антигены Т-клеткам, помимо целого ряда других, выполняемых ими функций. У женщин с диагностированным эндометриозом были обнаружены значительно более высокие концентрации макрофагов, даже по сравнению со случаями абдоминальных инфекций, однако механизм, определяющий такое распределение кле-

ток, до сих пор неизвестен [14]. Однако известно, что у женщин с эндометриозом перитонеальные макрофаги обладают повышенной способностью секретировать моноцитарный хемотаксический белок-1 моноцитов — MCP-1 (CCL2 — лиганд для хемокиновых рецепторов СС-семейства) [16], играющий роль в рекрутировании моноцитов в места повреждения и воспаления. Кроме того, показано, что вновь рекрутированные макрофаги, экспрессирующие Тіе-2 (рецептор ангиопоэтина с собственной тирозинкиназной активностью), проникают в области, окружающие новообразованные эндометриотические кровеносные сосуды [17], что делает эту подгруппу макрофагов возможной мишенью для потенциального лечения эндометриоза.

Изменение уровня простагландина Е2 [18] и/или увеличение продукции TNFα [19], отмечаемые при эндометриозе, могут приводить к снижению экспрессии матричных металлопротеиназ и рецепторов CD36 [18], активация которых, необходима для фагоцитоза макрофагами. Уменьшение эффективности фагоцитоза не позволяет очистить клеточный дебрис и элиминировать эктопический очаг эндометриоза.

Однако остается не вполне ясным — эти изменения предшествовали развитию эндометриоза, или развитие эндометриоза привело к изменению активности макрофагов, реркрутизации незрелых дендритных клеток и, как следствие, развитию хронического воспаления и/или иммунологической толерантности.

Воспаление и цитокины. В начале острого воспаления, инициируемого резидентными макрофагами, секретируются медиаторы воспаления — цитокины. Большое количество исследований, свидетельствует об изменении уровней и/или соотношения цитокинов при развитии эндометриоза [20].

Можно предположить, при формировании эктопического очага ткани эндометрия, в первую очередь, синтезируется TNFα и, возможно, IL-1 и IL-6, которые приводят к изменениям в кровотоке и переносу клеток из кровеносных сосудов в ткань. В брюшной полости, у пациенток с эндометриозом были обнаружены повышенные уровни TNFα, IL-1β, IL-6 и IL-8 [21]. В свою очередь, IL-1β стимулирует циклооксигеназную систему 2, приводя к росту эктопического эндометрия путем индукции пролиферации и ангиогенеза в результате стимуляции продукции фактора роста VEGF [22], причем последнее может быть опосредовано и IL-8 [23]. Стромальные клетки растущего эндометрия могут вырабатывать эотаксин, являющийся сильным хемоаттрактантом Т-хелперов Th2 [24], выделяющих IL-4 и, в том числе, таким образом, стимулирующих размножение и созревание В-клеток. Однако в эктопическом эндометрии и у этих же женщин в эутопическом эндометрии была обнаружена повышенная экспрессия IL-22 [25], продуцируемого активированными Т-клетками, основной мишенью действия которого является подавление выработки IL-4 Th2-клетками. При этому у женщин с эндометирозом в сыворотке крови наблюдалось повышение IFN<sub>7</sub>, свидетельствующее об активации Th1 клеток, а также MCP-1 и IL-8 (стимулирующего накопление гранулоцитов) [26]. Помимо вышеупомоянутых цитокинов роль в избегании иммунологического надзора при формировании эндометриоидных повреждений может играть IL-15, продуцируемый моноцитами, поскольку он непосредственно стимулировал рост и инвазию стромальных клеток, подавляя при этом активность NK-клеток [27]. Несмотря на все вышесказанное, сравнительное исследование пациентов с ранней и поздней стадиями эндометриоза не обнаружило различий в уровнях IL-2, IL-4, IL-10 и IFN-γ в крови и брюшной жидкости [28].

Однако практически все описанные выше цитокины или продуцируются, или рекрутируют/подавляют различные типы лимфоцитов, таких как NK-клетки и различные виды Т-клеток. Тем не менее, данные об участии тех или иных видов лимфоцитов, их содержании и активности при эндометриозе остаются противоречивыми.

Клеточный иммунитет и аутофагия. Активированные NK-клетки способны мигрировать и инфильтрировать эндометриоидные очаги, что может быть использовано даже в терапии [29]. Однако их активация и цитотоксические эффекты снижались наряду с функцией Т-клеток на фоне активации макрофагов при формировании эндометриодиных очагов [30]. Возможно, снижение активации обусловлено увеличением на поверхности NK-клеток рецепторов, участвующих в ингибировании активности (KIR – киллер-ингибирующие рецепторы, такие как KIR2DL1), что было показано у пациентов с развитым эндометриозом [31]. Другая возможность для снижения активации NK-клеток может быть связана с аберрантной продукцией цитокинов другими клетками (например, вышеописанных IL-15 или IL-6 за счет модуляции экспрессии протеин-фосфатазы-2 (SHP-2), содержащей область гомологии Src-2 [32]). Более того, некоторые авторы предполагают, что именно функционирование NK-клеток является ключевым в патогенезе эндометриоза [33].

Существенный вклад в патогенез эндометриоидного поражения вносят Т-лимфоциты, причем показано, что при минимальном или легком эндометриотическом поражении в перитонеальной жидкости преобладают цитокины, производимые Th1-клетками (взаимодействующими с мононуклеарными фагоцитами), а на более поздних и тяжелых стадиях эндометриоза — цитокины, производимые Th2-клетками (взаимодействующими с В-клетками) [34], иными словами меняется соотношение Th1/Th2 [35, 36]. Кроме соотношения между этими двумя классическими подтипами Т-лимфоцитов, по-видимому, в прогрессировании эндометриоза может играть роль соотношение Th17/Treg [37]. Содержание Treg в перитонеальной жидкости, которые могут быть активированы высоким уровнем эстрадиола, что характерно для эндометриоза [38], увеличивается [39] и может приводить к локальному снижению иммунологического надзора [40].

Практически ничего не известно о роли В-клеток в патогенезе эндометриоза, хотя, некоторое количество данных, которые суммировали в своем обзоре L.G.C. Riccio et al. [41], свидетельствует о повышении их количества [42]. Последнее может иметь ключевое значение при обсуждении аутоиммунной природы эндометриоза. Кроме того, накопление Treg в эндометриоидных очагах может привести к истощению пула этих клеток и, как следствие, к мультисистемному аутоиммунному ответу у мышей и людей [43]. Действительно, у эндометриоза достаточно много общего с аутоиммунными заболеваниями, в частности, аберрантный иммунологический надзор с аномальной выработкой цитокинов и соотношением клеток иммунной системы, повышенный гуморальный ответ и воспалительное повреждение [44]. Действительно, показано, что в сыворотке, цервикальном и вагинальном секрете у женщин с эндометриозом возрастает концентрация аутоантител [44, 45].

Однако дисбаланс в производстве цитокинов может играть также важную роль в регуляции аутофагии. Вероятно, эстроген, обычно повышенный при эндометриозе опосредует активацию CXCL12/CXCR4-опосредованного пути ингибирования аутофагии, снижая ее уровень в эктопическом эндометрии [46, 47]. Однако, в некоторых случаях, а именно при эндометриоидном поражении яичников показано, что снижение содержания р53 — основного индуктора апоптоза, может стимулировать аутофагию [48]. Кроме того, в этом случае клетки эндометрия подвергаются окислительному стрессу на фоне повышения ионов железа, что может действовать как активатор аутофагии [49]. Причиной возникновения вышеупомянутого окислительного стресса может быть гипоксия. Матка является хорошо васкуляризированным органом, что обеспечивает высокую оксигенацию эутопического эндометрия, попадание которого в эктопические места (яичники, брюшину и т.п.) неизбежно приводит к снижению получения кислорода и тканевой гипоксии [50]. В эндометриотических поражениях яичников увеличивается экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1α HIF-1α транскрипционного фактора, опосредующего клеточный ответ на гипоксию, что приводит к активации аутофагии и ускорению миграции и инвазии клеток эндометрия [47].

### Изменения структуры клеточного слоя в месте прикрепления и ангиогенез

Возникновение очагов эктопического эндометрия невозможно без адгезии эндометриальных клеток на поверхности, чаще всего сформированной мезотелием. В последнее время появляется все больше доказательств того, что ведущую роль в адгезии эндометриальных клеток на мезотелии брюшины играет эпителиально-мезенхимальный переход, которому подверглись клетки мезотелия [51]. В этом случае, мезотелиальный барьер более не обеспечивает защиту базального слоя, и клетки эндометрия могут легко прикрепляться к строме, формируя далее эктопические очаги. Свидетельством такого перехода является снижение эпителиальных (Е-кадгерин, десмоплакин, муцин-1, окклюдин и клаудин) и повышение мезенхимальных (N-кадгерин, гладкомышечный актин, виментин, фибронектин и др.) маркеров, что отмечалось при поражении брюшины и яичников [52].

Разнонаправленные изменения активности матриксных металлопротеиназ (внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы), которые наблюдаются при эндометриозе [18, 53], могут приводить к изменениям внеклеточного матрикса, что способствует прикреплению клеток эндометрия, обладающих повышенной адгезионной способностью к различным компонентам внеклеточного матрикса, включая коллаген типа IV, ламинин, витронектин и фибронектин [54].

Полученные на культуре клеток данные свидетельствуют о том, что адгезия стромальных и эпителиальных клеток эндометрия к мезотелию брюшины приводит к изменениям экспрессии различных тирозин-киназ, а также колониестимулирующего фактора и его рецептора, причем как в мезотелиальных клетках, так и в эндометриальных, что может усиливать инвазию [55] и индуцировать дальнейшие изменения.

Далее, после адгезии и инвазии, пролиферация клеток эндометрия и рост эктопического очага будет в значительной степени зависеть от ангиогенеза, который опосредуется цитокинами, приводящими, в первую очередь, к увеличению содержания фактора роста эндотелия сосудов VEGF [23, 56], причем его уровни коррелируют с тяжестью заболевания [57]. По-видимому, экспрессия VEGF контролируется трансформирующим фактором роста-бета 1 (TGF-\$1), экспрессирующимся в эндометрии, скорее всего, под гормональным контролем, причем в эндометриотических поражениях его экспрессия увеличива-

ется [58]. ТGF-β1 увеличивает концентрацию мРНК ID1 (белок-ингибитор связывания с ДНК транскрипционных факторов), что, в свою очередь, приводит к увеличению экспрессии VEGF, как было показано в экспериментах с использованием siPHK [59], и делает ингибиторы ID1 хорошими кандидатами для терапии эндометриоза [60].

Предполагаемое сходство эндометриоза и аутоиммунных заболеваний, а также необходимость васкуляризации для роста эктопических очагов эндометрия позволяет предположить участие молекул клеточной адгезии эндотелия сосудов в патогенезе эндометриоза. Проведенное *A.K. Schutt et al.* [61] исследование показало, что экспрессия молекул клеточной адгезии сосудов VCAM-1 на мезотелии брюшины больных эндометриозом увеличивается по сравнению с контрольной группой, что может быть ответом на увеличение содержания TNFα, IL-1, IL-4.

### Изменение клеток эндометрия

Ядерные рецепторы к стероидным гормонам. Большинство клинических фактов и многочисленные клеточно-молекулярные исследования позволяют считать эндометриоз гормон-зависимым воспалительным заболеванием [62]. Эстроген способствует выживаемости эндометриальных клеток в эктопических очагах, воспалительному ответу и прогрессированию заболевания [63].

Каноническим путем действия стероидных гормонов является их связывание с ядерными рецепторами. Рецепторы эстрогена α и β (ESR1 и ESR2) и рецептор прогестерона (PGR) являются ключевыми стероидными рецепторами, участвующими в патогенезе эндометриоза [62, 64]. Кроме того, поскольку ядерные рецепторы NR5A1 и NR2F2 играют роль в регуляции локальных концентраций эстрогена (например, при превращении холестерина в эстрадиол), то они также могут быть задействованы в развитии эндометриоза [65].

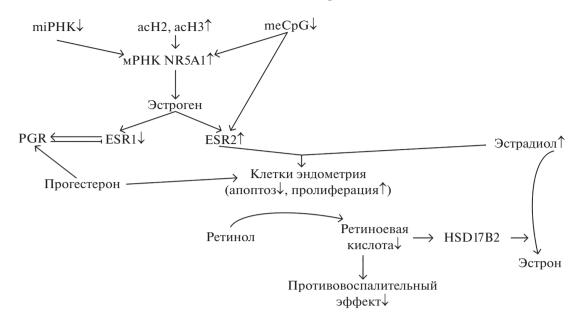
Показано, что в эутопическом эндометрии женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза содержание мРНК гена, кодирующего рецептор NR5A1 примерно в 12000 раз выше, нежели в контрольной группе [66]. Такое исключительное повышение должно поддерживаться несколькими механизмами, в частности изменением метилирования ДНК, модификацией гистонов и посттранскрипционной регуляцией [63] (рис. 1). Во-первых, наблюдается гипометилирование СрG-островка в промоторной области гена NR5A1 в эндометриальных сторомальных клетках при эндометриозе яичников [66, 67]. Во-вторых, гистоны H2 и H3 в промоторной области гена NR5A1 обогащены ацетильными группами [68]. Хотя в целом, активность деацетилаз *HDAC1* и

*HDAC2* в стромальных клетках эндометрия в эктопических очагах повышается [69], что позволяет предлагать использование их ингибиторов в качестве таргетной терапии, как было показано в экспериментах на мышах [70]. Однако почему гистоны промоторной области гена *NR5A1* избегают глобального деацетилирования пока неясно. В-третьих, можно предположить и роль постранскрипционных модификаций в поддержании такого уровня мРНК, в первую очередь, микроРНК [71].

Эстроген регулирует пролиферацию ткани эндометрия путем связывания с ядерными рецепторами ESR1 и ESR2, однако в норме доминируюший вклад в этот процесс вносит ESR1 [72], который после активации индуцирует экспрессию гена, кодирующего рецептор прогестерона *PGR* [73]. Однако, при эндометриозе в клетках, полученных  $in\ vivo$ , а также в экспериментах  $in\ vitro$  — в культивируемых стромальных клетках эндометрия, содержание мРНК ESR1 примерно в 7 раз ниже [74, 75] (рис. 1). При этом содержание мРНК ESR2 в 40-140 раз выше [74-76]. В связи с этим, предполагают, что такой паттерн экспрессии у здоровых женщин может быть существенным фактором риска развития эндометриоза [77]. Увеличение содержания ESR2 на фоне повышения эстрадиола может приводить к пролиферации первичных эндометриотических клеток и способствовать их выживанию путем ингибирования апоптоза [77]. Причиной увеличения экспрессии ESR2, вероятно, является снижение уровня метилирования СрG-островка в промоторной области гена, обнаруженное в эндометриотических стромальных клетках по сравнению с эутопическим эндометрием [75].

Тем не менее, несмотря на убедительные доказательства роли изменения уровня метилирования в регуляции экспрессии *NR5A*, и рецепторов эстрогена, остается пока не вполне ясным причина этого изменения *in vivo*. ДНК-метилтрансфераза 1 (DNMT1) и DNMT3В по-разному экспрессируются в эктопическом эндометрии и в норме [78]. Учитывая, что DNMT3В — метилаза *de novo*, то требуется ее направленная рекрутизация к промоторной области определенного гена, например, *ESR1*. Однако, что может служить таким направляющим фактором — пока неясно.

Мишенями действия прогестерона в клетке являются две гомологичные изоформы его рецептора, которые, в свою очередь, проявляют разные уровни активности в разных тканях [79, 80]. В эндометрии только PGR-A оказывает репрессорное действие на ESR1 [81], ингибируя эстроген-индуцированный рост и пролиферацию [82]. Помимо действия на рецептор эстрогена, в ответ на прогестерон стромальные клетки эндометрия поглощают ретинол и продуцируют ретиноевую кислоту,



**Рис. 1.** Схематичное представление роли ядерных рецепторов к стероидным гормонам в патогенезе эндометриоза. meCpG — метилирование CpG-островков в промоторных областях соответствующих генов; acH2, acH3 — ацетилирование коровых гистонов H2 и H3; miPHK — микроPHK; NR5A1 — ядерный рецептор к стероидным гормонам; ESR — рецептор к эстрогену; PGR — рецептор к прогестерону; PGR — PGR

которая индуцирует фермент 17β-гидроксистероиддегидрогеназу типа 2 (HSD17B2) в эпителиальных клетках эндометрия [83], превращающую эстрадиол в менее мощный эстрон [84] (рис. 1). Однако при эндометриозе развивается резистентность к прогестерону [85], что приводит к снижению продукции ретиноевой кислоты, обладающей противовоспалительным действием [86] и, соответственно, к развитию воспаления.

Кроме того, изменения содержания гормонов и активности их рецепторов, наряду с гипоксическим сигналом, могут приводить к индукции эпителиально-мезенхимального перехода не только в мезотелии, но и в самом эндометрии. Отрыв клеток эндометрия от внеклеточного матрикса должен был бы приводить к аноикису, устойчивость к которому наблюдается при эндометриотических поражениях [87]. Однако, имея исходно мезенхимальное происхождение, клетки эндометрия могут иметь тенденцию к такой своеобразной обратной дифференцировке" [88]. Показано, что рецептор к эстрогену может напрямую связываться с промотором фактора роста гепатоцитов (HGF), что далее приводит к индукции эпителиально-мезенхимального перехода в эпителиальных клетках эндометрия человека [89]. Кроме того, к такому же эффекту приводит и оверэкспрессия индуцируемого гипоксией фактора HIF-1α [90].

*Цитоскелет.* Ведущую роль в миграции, адгезии, инвазии и пролиферации клеток играет цитоскелет, в том числе и в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия, однако экспери-

ментальные данные о его участии в патогенезе эндометриоза очень немногочисленны. Однако, даже скрининговое исследование, целью которого было выявление дифференциально экспрессируемых генов у пациентов с эндометриозом, показывает, что большинство из них кодируют белки, участвующие в формировании фокальноадгезивных комплексов, актинового цитоскелета и в сигнальном пути митоген-активируемых фосфокиназ [91].

Показано, что эстрогены и селективные модуляторы его рецепторов через внеядерные сигнальные каскады (G-белки и к Rho-ассоциированную киназу) регуляруют ремоделирование актинового цитоскелета, меняя адгезионную и инвазивную способность клеток эндометрия, причем особым эффектом обладает 17β-эстрадиол [92]. Миграция эндометриальных стромальных клеток в ответ на 17β-эстрадиол и прогестерон также менялась у пациентов с эндометриозом по сравнению с контрольной группой: 17β-эстрадиол стимулировал миграцию эндометриальных стромальных клеток и в контроле, и, с более сильным эффектом, в группе с эндометриозом, а прогестерон — только в группе с эндометриозом [93].

Альтернативную гипотезу предлагают *H.M. Albertsen* и *K. Ward* [94], которые, проведя также скрининговое исследование, уделяют внимание 4 генам (*WNT4*, *CDC42*, *ID4*, *VEZT*), которые контролируют актиновый цитоскелет, однако делают предположение, что нарушение целостности мезотелиального барьера в результате аберрантной

экспрессии этих генов может быть причиной развития эндометриоза. Однако данные гены широко экспрессируются в различных клетках, и наравне с клетками мезотелия, могут быть дисрегулированы и в эндометриальных клетках.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наибольшее количество представленных в литературе данных посвящено роли нарушений гормонального фона и иммунологического статуса, однако о влиянии различных факторов на изменение самих клеток эндометрия, например, на цитоскелет, являющийся ключевым фактором миграции, адгезии, инвазии и пролиферации, на сегодняшний день известно очень мало. Тем не менее, можно полагать, что исследование изменений организации цитоскелета, регуляции экспрессии генов, в том числе и эпигенетической, кодирующих основные белки цитоскелета, может быть полезным при разработке новых терапевтических подходов к лечению эндометриоза.

На основании вышесказанного, можно полагать, что для формирования эндометриоза необходимо сочетанное действие нескольких факторов:

- 1) клетка эндометрия должна избежать аноикиса, отрываясь от внеклеточного матрикса в матке. Если это происходит случайным образом, то таких клеток будет очень незначительное количество, но и его может оказаться достаточно для формирования эктопического очага, в случае попадания в "благоприятные условия". Если есть предпосылки для направленного избегания апоптоза (например, индуцирован эпителиальномезенхимальный переход), то таких клеток будет гораздо больше и, следовательно, при прочих равных условиях, существенно выше вероятность образования эндометриоидного очага;
- 2) клетка эндометрия должна прикрепиться в нехарактерном окружении, что, в норме, должно приводить к активации резидентных клеток иммунной системы, активации продукции цитокинов, рекрутизации различных механизмов адаптивной иммунной системы. Однако, в случае нарушения целостности клеточного слоя в месте прикрепления, изменения иммунологического статуса, как локального, так и системного, клетки эндометрия могут избегать иммунологического надзора и/или может формироваться иммунологическая толерантность;
- 3) после адгезии и инвазии, клетка эндометрия должна начать пролиферировать для формирования популяции эндометрийподобных клеток и, как следствие, очага эктопического эндометрия. Для этого требуется активация ангиогенеза и все более устойчивое подавление иммунного ответа;
- 4) вклад любого из этих процессов в каждом конкретном случае может быть различным, но

суммарный эффект должен достигать, вероятно, некоторого порогового значения, превышение которого приводит к развитию заболевания.

**Финансирование работы.** Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Москва) 65.4, Программой стратегического академического лидерства (Сеченовский универститет, Москва).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Марии Александровне Усик за неоценимую помощь при подготовке обзора.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Guo S.W.* Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery // Fertil. Steril. 2015. V. 104. № 4. P. 813.
- Emmanuel I., Ochigbo A., Philip A., Nyam E.Y. Adenomyosis: A Clinico-pathological Study // West Afr. J. Med. 2019. V. 36. № 1. P. 88.
- Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // Am. J. Obstet. Gynecol. 1927. V. 14. P. 422.
- Nahar K., Ferdous B., Akhter N. et al. Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma Arising in Endometriosis: A Case Report // Mymensingh Med. J. 2018. V. 27. № 2. P. 420.
- 5. *Tsai C., Huang S.H., Huang C.Y.* Polypoid endometriosis A rare entity of endometriosis mimicking ovarian cancer // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2019. V. 58. № 3. P. 328.
- Saliba C., Jaafoury H., El Hajj M. et al. Abdominal Wall Endometriosis: A Case Report // Cureus. 2019. V. 11. № 2. P. e4061.
- 7. Andres M.P., Mendes R.F.P., Hernandes C. et al. Hormone treatment as first line therapy is safe and relieves pelvic pain in women with bowel endometriosis // Einstein (Sao Paulo). 2019. V. 17. № 2. P. eAO4583.
- 8. *Kashyap P., Medeiros F., Levy M., Larson M.* Unusual submucosal tumor in the stomach. Diagnosis: Endometriosis // Gastroenterology. 2011. V. 140. № 7. P. e7.
- 9. *Ha J.K.*, *Choi C.W.*, *Kim H.W. et al.* An extremely rare case of gastric subepithelial tumor: gastric endometriosis // Clin. Endosc. 2015. V. 48. № 1. P. 74.
- 10. Fernandes R.P., Centini G., Afors K. et al. Standard Approach to Urinary Bladder Endometriosis // J. Minim. Invasive Gynecol. 2018. V. 25. № 6. P. 955.
- 11. Flieder D.B., Moran C.A., Travis W.D. et al. Pleuro-pulmonary endometriosis and pulmonary ectopic deciduosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases with emphasis on diagnostic pitfalls // Hum. Pathol. 1998. V. 29. № 12. P. 1495.
- 12. *Oner A., Karakucuk S., Serin S.* Nasolacrimal endometriosis. A case report // Ophthalmic Res. 2006. V. 38. № 5. P. 313.
- 13. *Türkçüoğlu I., Türkçüoğlu P., Kurt J., Yildirim H.* Presumed nasolacrimal endometriosis // Ophthalmic Plast Reconstr. Surg. 2008. V. 24. № 1. P. 47.
- 14. Zhang T., De Carolis C., Man G.C.W., Wang C.C. The link between immunity, autoimmunity and endometri-

- osis: a literature update // Autoimmun. Rev. 2018. V. 17. № 10. P. 945.
- Schulke L., Berbic M., Manconi F. et al. Dendritic cellpopulations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2009. V. 24. № 7. P. 1695.
- 16. Akoum A., Kong J., Metz C., Beaumont M.C. Spontaneous and stimulated secretion of monocyte chemotactic protein-1 and macrophage migration inhibitory factor by peritoneal macrophages in women with and without endometriosis // Fertil. Steril. 2002. V. 77. № 5. P. 989.
- 17. Capobianco A., Monno A., Cottone L. et al. Proangiogenic Tie2(+) macrophages infiltrate human and murine endometriotic lesions and dictate their growth in a mouse model of the disease // Am. J. Pathol. 2011. V. 179. № 5. P. 2651.
- 18. Wu M.H., Shoji Y., Wu M.C. et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis // Am. J. Pathol. 2005. V. 167. № 4. P. 1061.
- 19. Zhang R.J., Wild R.A., Ojago J.M. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system // Fertil. Steril. 1993. V. 59. P. 1196.
- 20. Wu M.Y., Ho H.N. The role of cytokines in endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2003. V. 49. № 5. P. 285.
- De Barros I.B.L., Malvezzi H., Gueuvoghlanian-Silva B.Y.
   "What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review" // J. Reprod. Immunol. 2017. V. 120. P. 48.
- 22. *Kao A.P., Wang K.H., Long C.Y. et al.* Interleukin-1β induces cyclooxygenase-2 expression and promotes the invasive ability of human mesenchymal stem cells derived from ovarian endometrioma // Fertil. Steril. 2011. V. 96. № 3. P. 678.e1.
- 23. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2017. V. 77. № 4. https://doi.org/10.1111/aji.12622
- 24. Osuga Y., Koga K., Hirota Y. et al. Lymphocytes in endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2011. V. 65. № 1. P. 1.
- 25. *Guo Y., Chen Y., Liu L.B. et al.* IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8 // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013. V. 6. № 10. P. 2011
- 26. *Măluţan A.M.*, *Drugan T.*, *Ciortea R. et al.* Endometriosis-associated changes in serum levels of interferons and chemokines // Turk. J. Med. Sci. 2017. V. 47. № 1. P. 115.
- 27. Yu J.J., Sun H.T., Zhang Z.F. et al. IL15 promotes growth and invasion of endometrial stromal cells and inhibits killing activity of NK cells in endometriosis // Reproduction. 2016. V. 152. № 2. P. 151.
- 28. *Hassa H.*, *Tanir H.M.*, *Tekin B. et al.* Cytokine and immune cell levels in peritoneal fluid and peripheral blood

- of women with early- and late-staged endometriosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2009. V. 279. № 6. P. 891.
- 29. Montenegro M.L., Ferriani R.A., Basse P.H. Exogenous activated NK cells enhance trafficking of endogenous NK cells to endometriotic lesions // BMC Immunol. 2015. V. 16. P. 51.
- 30. Gogacz M., Gałczyński K., Wojtaś M. Fas-related apoptosis of peritoneal fluid macrophages in endometriosis patients: understanding the disease // J. Immunol. Res. 2017. V. 2017. P. 3175394.
- 31. Wu M.Y., Yang J.H., Chao K.H. et al. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis // Fertil. Steril. 2000. V. 74. № 6. P. 1187.
- 32. Kang Y.J., Jeung I.C., Park A. et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression // Hum. Reprod. 2014. V. 29. № 10. P. 2176.
- 33. *Thiruchelvam U., Wingfield M., O'Farrelly C.* Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2015. V. 74. № 4. P. 291.
- 34. Andreoli C.G., Genro V.K., Souza C.A. et al. T helper (Th)1, Th2, and Th17 interleukin pathways in infertile patients with minimal/mild endometriosis // Fertil. Steril. 2011. V. 95. № 8. P. 2477.
- 35. Podgaec S., Dias Junior J.A., Chapron C. et al. Th1 and Th2 ummune responses related to pelvic endometriosis // Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2010. V. 56. № 1. P. 92.
- 36. *Takamura M., Koga K., Izumi G. et al.* Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2015. V. 74. № 6. P. 480.
- 37. *Berbic M.*, *Fraser I.S.* Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis // J. Reprod. Immunol. 2011. V. 88. № 2. P. 149.
- 38. Wei C., Mei J., Tang L. et al. 1-Methyl-tryptophan attenuates regulatory T cells differentiation due to the inhibition of estrogen-IDO1-MRC2 axis in endometriosis // Cell Death Dis. 2016. V. 7. № 12. P. e2489.
- Králíčková M., Fiala L., Losan P. et al. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? // Immunol Invest. 2018. V. 47. № 6. P. 569.
- 40. *Polanczyk M.J.*, *Hopke C.*, *Vandenbark A.A.*, *Offner H.* Treg suppressive activity involves estrogen-dependent expression of programmed death-1 (PD-1) // Int. Immunol. 2007. V. 19. № 3. P. 337.
- 41. *Riccio L.G.C., Baracat E.C., Chapron C. et al.* The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review // J. Reprod. Immunol. 2017. V. 123. P. 29.
- 42. Gleicher N., el-Roeiy A., Confino E., Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? // Obstet. Gynecol. 1987. V. 70. № 1. P. 115.
- 43. *Buckner J.H.* Mechanisms of impaired regulation by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in human autoimmune diseases // Nat. Rev. Immunol. 2010. V. 10. № 12. P. 849.
- 44. Eisenberg V.H., Zolti M., Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? // Autoimmun. Rev. 2012. V. 11. № 11. P. 806.

- 45. Fernández-Shaw S., Hicks B.R., Yudkin P.L. et al. Antiendometrial and anti-endothelial auto-antibodies in women with endometriosis // Hum. Reprod. 1993. V. 8. № 2. P. 310.
- 46. *Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J.*Autophagy fights disease through cellular self-digestion //
  Nature. 2008. V. 451. № 7182. P. 1069.
- 47. Yang H.L., Mei J., Chang K.K. et al. Autophagy in endometriosis // Am. J. Transl. Res. 2017. V. 9. № 11. P. 4707.
- 48. Vousden K.H., Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53 // Cell. 2009. V. 137. № 3. P. 413.
- Soares M.P., Bach F.H. Heme oxygenase-1: from biology to therapeutic potential // Trends Mol. Med. 2009.
   V. 15. № 2. P. 50.
- 50. Wu M.H., Hsiao K.Y., Tsai S.J. Hypoxia: The force of endometriosis // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019. V. 45. № 3. P. 532.
- 51. Albertsen H.M., Ward K. Genes Linked to Endometriosis by GWAS Are Integral to Cytoskeleton Regulation and Suggests That Mesothelial Barrier Homeostasis Is a Factor in the Pathogenesis of Endometriosis // Reprod. Sci. 2017. V. 24. № 6. P. 803.
- 52. Proestling K., Birner P., Gamperl S. et al. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis // Reprod. Biol. Endocrinol. 2015. V. 13. P. 75.
- 53. Bostanci Durmus A., Dincer Cengiz S., Yılmaz H. et al. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis // J. Obstet. Gynaecol. 2019. V. 39. № 7. P. 991.
- 54. *Christodoulakos G., Augoulea A., Lambrinoudaki I. et al.* Pathogenesis of endometriosis: the role of defective "immunosurveillance" // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2007. V. 12. № 3. P. 194.
- 55. Nair A.S., Nair H.B., Lucidi R.S. et al. Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell co-culture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription // Fertil. Steril. 2008. V. 90. № 4(Suppl). P. 1487.
- 56. *McLaren J.* Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis // Hum. Reprod. Update. 2000. V. 6. № 1. P. 45.
- 57. Shifren J.L., Tseng J.F., Zaloudek C.J. et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. V. 81. № 8. P. 3112.
- 58. *Omwandho C.O., Konrad L., Halis G. et al.* Role of TGF-betas in normal human endometrium and endometriosis // Hum. Reprod. 2010. V. 25. № 1. P. 101.
- 59. *Young V.J.*, *Ahmad S.F.*, *Brown J.K. et al.* Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF-β1 through an ID1 pathway in women with endometriosis // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 16859.
- 60. Fong S., Debs R.J., Desprez P.Y. Id genes and proteins as promising targets in cancer therapy // Trends Mol. Med. 2004. V. 10. № 8. P. 387.

- 61. Schutt A.K., Atkins K.A., Slack-Davis J.K., Stovall D.W. VCAM-1 on peritoneum and α4β1 integrin in endometrium and their implications in endometriosis // Int. J. Gynecol. Pathol. 2015. V. 34. № 1. P. 85.
- 62. *Yilmaz B.D., Bulun S.E.* Endometriosis and nuclear receptors // Hum. Reprod. Update. 2019. V. 25. № 4. P. 473.
- 63. *Bulun S.E.* Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. № 3. P. 268.
- 64. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. № 8. P. 2897.
- 65. Bernardi L.A., Dyson M.T., Tokunaga H. et al. The Essential Role of GATA6 in the Activation of Estrogen Synthesis in Endometriosis // Reprod. Sci. 2019. V. 26. № 1. P. 60.
- 66. *Xue Q., Lin Z., Yin P. et al.* Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. № 8. P. 3261.
- 67. *Yamagata Y., Nishino K., Takaki E. et al.* Genome-wide DNA methylation profiling in cultured eutopic and ectopic endometrial stromal cells // PLoS One. 2014. V. 9. № 1. P. e83612.
- 68. *Monteiro J.B., Colón-Díaz M., García M. et al.* Endometriosis is characterized by a distinct pattern of histone 3 and histone 4 lysine modifications // Reprod. Sci. 2014. V. 21. № 3. P. 305.
- 69. Samartzis E.P., Noske A., Samartzis N. et al. The expression of histone deacetylase 1, but not other class I histone deacetylases, is significantly increased in endometriosis // Reprod. Sci. 2013. V. 20. № 12. P. 1416.
- 70. *Imesch P., Fink D., Fedier A.* Romidepsin reduces histone deacetylase activity, induces acetylation of histones, inhibits proliferation, and activates apoptosis in immortalized epithelial endometriotic cells // Fertil. Steril. 2010. V. 94. № 7. P. 2838.
- 71. *Bartel D.P.* MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // Cell. 2009. V. 136. № 2. P. 215.
- 72. Huhtinen K., Ståhle M., Perheentupa A., Poutanen M. Estrogen biosynthesis and signaling in endometriosis // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. V. 358, № 2. P. 146.
- 73. Lin Z., Reierstad S., Huang C.C., Bulun S.E. Novel estrogen receptor-alpha binding sites and estradiol target genes identified by chromatin immunoprecipitation cloning in breast cancer // Cancer Res. 2007. V. 67. № 10. P. 5017.
- 74. *Smuc T., Pucelj M.R., Sinkovec J. et al.* Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis // Gynecol. Endocrinol. 2007. V. 23. № 2. P. 105.
- 75. *Xue Q., Lin Z., Cheng Y.H. et al.* Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis // Biol. Reprod. 2007. V. 77. № 4. P. 681.
- 76. *Yang H., Kang K., Cheng C. et al.* Integrative Analysis Reveals Regulatory Programs in Endometriosis // Reprod. Sci. 2015. V. 22. № 9. P. 1060.
- 77. Monsivais D., Dyson M.T., Yin P. et al. ERβ- and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhib-

- itor in endometriosis // Mol. Endocrinol. 2014. V. 28. № 8. P. 1304.
- 78. *Hsiao K.Y., Wu M.H., Chang N. et al.* Coordination of AUF1 and miR-148a destabilizes DNA methyltransferase 1 mRNA under hypoxia in endometriosis // Mol. Hum. Reprod. 2015. V. 21. № 12. P. 894.
- 79. Mulac-Jericevic B., Mullinax R.A., DeMayo F.J. et al. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform // Science. 2000. V. 289. № 5485. P. 1751.
- 80. Mulac-Jericevic B., Lydon J.P., DeMayo F.J., Conneely O.M. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. № 17. P. 9744.
- 81. Vegeto E., Shahbaz M.M., Wen D.X. et al. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function // Mol. Endocrinol. 1993. V. 7. № 10. P. 1244.
- 82. *Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E.* Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer // Endocr. Rev. 2013. V. 34. № 1. P. 130.
- 83. Cheng Y.H., Yin P., Xue Q. et al. Retinoic acid (RA) regulates 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometrium: interaction of RA receptors with specificity protein (SP) 1/SP3 for estradiol metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93. № 5. P. 1915.
- 84. *Yang S., Fang Z., Gurates B. et al.* Stromal PRs mediate induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrial epithelium: a paracrine mechanism for inactivation of E2 // Mol. Endocrinol. 2001. V. 15. № 12. P. 2093.
- 85. *Kao L.C., Germeyer A., Tulac S. et al.* Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility // Endocrinology. 2003. V. 144. № 7. P. 2870.

- 86. Schug T.T., Berry D.C., Shaw N.S. et al. Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors // Cell. 2007. V. 129. № 4. P. 723.
- 87. *Jia J., Zhang W., Liu J.Y. et al.* Epithelial mesenchymal transition is required for acquisition of anoikis resistance and metastatic potential in adenoid cystic carcinoma // PLoS One. 2012. V. 7. № 12. P. e51549.
- 88. *Matsuzaki S., Darcha C.* Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis // Hum. Reprod. 2012. V. 27. № 3. P. 712.
- 89. Ono Y.J., Hayashi M., Tanabe A. et al. Estradiol-mediated hepatocyte growth factor is involved in the implantation of endometriotic cells via the mesothelial-to-mesenchymal transition in the peritoneum // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2015. V. 308. № 11. P. E950.
- 90. Wu M.H., Chen K.F., Lin S.C. et al. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1alpha // Am. J. Pathol. 2007. V. 170. №2. P. 590.
- 91. *Ping S., Ma C., Liu P. et al.* Molecular mechanisms underlying endometriosis pathogenesis revealed by bioinformatics analysis of microarray data // Arch. Gynecol. Obstet. 2016. V. 293. № 4. P. 797.
- 92. *Flamini M.I.*, *Sanchez A.M.*, *Goglia L. et al.* Differential actions of estrogen and SERMs in regulation of the actin cytoskeleton of endometrial cells // Mol. Hum. Reprod. 2009. V. 15. № 10. P. 675.
- 93. *Gentilini D., Vigano P., Somigliana E. et al.* Endometrial stromal cells from women with endometriosis reveal peculiar migratory behavior in response to ovarian steroids // Fertil. Steril. 2010. V. 93. № 3. P. 706.
- 94. Albertsen H.M., Ward K. Genes Linked to Endometriosis by GWAS Are Integral to Cytoskeleton Regulation and Suggests That Mesothelial Barrier Homeostasis Is a Factor in the Pathogenesis of Endometriosis // Reprod. Sci. 2017. V. 24. № 6. P. 803.

### Molecular and Cellular Changes in the Pathogenesis of Endometriosis

K. A. Toniyan<sup>a, b, \*</sup>, O. I. Orlov<sup>a</sup>, V. V. Boyarintsev<sup>c</sup>, I. V. Ogneva<sup>a, d, \*\*</sup>

<sup>a</sup>Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Clinical Hospital № 1 (Volynskaya) UDP RF, Moscow, Russia

<sup>c</sup>Emergency and Extreme Medicine Department, UDP RF, Moscow, Russia

<sup>d</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

\*E-mail: ktoniyan@mail.ru

\*\*E-mail: iogneva@yandex.ru

The review examines molecular and cell changes in the pathogenesis of endometriosis. We provide literature data concerning an innate and adaptative immune systems, describe the role of changes of the hormonal status, nuclear receptors for steroid hormones and discuss possible epithelial-mesenchymal transition in endometrium and in mesothelium under endometriotic lesions. The role of the superposition of various factors in the pathogenesis of endometriosis is discussed.

Keywords: endometriosis, adenomyosis, immunological tolerance, cell adhesion, cell motility.

**——— ОБЗОРЫ ——** 

УЛК 612.06

### В ПОИСКАХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СЛЕДА ЭФФЕКТОВ ПЕРЕКРЕСТНОЙ АДАПТАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

© 2021 г. О. С. Глазачев<sup>1, \*</sup>, С. Ю. Крыжановская<sup>1, \*\*</sup>

 $^{1}$  $\Phi$ ГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

\*E-mail: glazachev@mail.ru

\*\*E-mail: svetlanakry@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2020 г. После доработки 15.02.2021 г.

Принята к публикации 25.05.2021 г.

Направленное использование в медицине раздражителей внешней среды с целью повышения устойчивости организма вызывает дискуссии относительно безопасности и эффективности. Особенно это касается перекрестной адаптации. Хотя теоретические основы этого явления известны давно, доказательная база для таких методик в клинике недостаточна. Результаты лабораторных исследований вполне убедительно объясняют клеточные механизмы протекции разных режимов воздействий и демонстрируют формирование "структурных следов" адаптации. Но трансляция полученных данных в плоскость практического применения затруднительна по ряду причин, которые обсуждаются в данной статье. Однако, несмотря на сложности в регистрации объективных маркеров адаптации в организме человека, нельзя отрицать уже доказанное формирование позитивных сдвигов, вызванных кондиционированием, тренировками, акклиматизацией (гипоксическое кондиционирование, адаптация к гипертермии, физические нагрузки, естественная акклиматизация, электростимуляция и пр.). Изменения любой функции всегда имеют структурные основы, поэтому можно предположить, что происходящая на настоящем этапе регистрация наличия или отсутствия эффектов перекрестной адаптации необходима для их последующей корректной интерпретации.

Ключевые слова: перекрестная адаптация, перекрестная устойчивость, прекондиционирование, гипоксическое кондиционирование, физические тренировки, трансляционная физиология.

**DOI:** 10.31857/S0131164621050040

Под перекрестной адаптацией в физиологии понимают изменение устойчивости организма к одному стрессору при развитии адаптации к другому. Использование этого явления в медицине имеет большие перспективы, учитывая, что процессы, запускаемые однократным или повторяющимся влиянием какого-либо стрессорного фактора, позволяют повысить устойчивость организма человека к экстремальным условиям или непривычно сильным стрессорам, а также ослабить повреждающие последствия различных естественных факторов внешней среды в повседневной жизни [1-7]. Применяют различные режимы воздействий: акклиматизацию, тренировки, пре- и посткондицинирование [1], которые вызывают эффекты разной степени выраженности и продолжительности. Задача физиологии заключается в том, чтобы объяснить закономерности и механизмы формирования толерантности организма человека в динамике адаптивного процесса. Для ее решения используются в основном экспериментальные методики. Однако трансляция результатов исследований прямых и перекрестных эффектов адаптации к различным факторам среды (высокие и низкие температуры, гипоксия, физические нагрузки, электрическая стимуляция и пр.) в плоскость прикладной физиологии, клинической, спортивной и профилактической медицины имеет существенные затруднения.

Трудности начинаются с неопределенностей в терминологии. Для описания происходящих изменений авторами используются разные термины: "перекрестные эффекты адаптации", "перекрестная устойчивость", "кросс-адаптация" (cross-adaptation), "кросс-толерантность" (cross-tolerance), "перенос тренированности". Различия между ними неясны и выбор термина чаще зависит от традиций конкретной научной школы. Но и эти определения встречаются далеко не во всех работах, результаты которых свидетельствуют о наличии или отсутствии влияния адаптации к одному раздражителю на устойчивость организма к другим видам экстремальных/субэкстремальных стимулов. Вероятно потому, что результаты не всегда соответствуют ожидаемым и не могут быть сразу правильно интерпретированы.

Более того, часть исследователей вообще скептически относятся к возможности применения методов адаптационной медицины. Одна из причин такого взгляда – существование как положительных, так и отрицательных адаптивных сдвигов [8]. Поэтому с точки зрения клинициста, перекрестная адаптация может быть включена, с одной стороны, в профилактические и реабилитационные программы, с другой - в патогенез различных заболеваний. Один и тот же стрессор, в зависимости от режима воздействия (интенсивность, продолжительность, кратность предъявления) может как стимулировать, так и понижать резистентность организма [1, 2, 8]. В публикации [3] авторы рассуждают на эту тему и подчеркивают необходимость учитывать изменение толерантности к новым условиям у здоровых и больных людей после изолированного или сочетанного воздействия разных стрессоров. Этот аспект имеет важнейшее значение при трансляции фундаментальных, лабораторных данных в область прикладных, клинических исследований, а также при разработке лечебно-профилактических технологий для пациентов, особенно имеющих коморбидную патологию.

Предметом сегодняшнего научного поиска является определение границы между физиологией и патологией, поскольку пока еще довольно трудно доказать наличие адаптивных эффектов "слабых" или кратковременно действующих стимулов, и безопасность применения "сильных" и/или длительных, что необходимо для определения стратегии применения стресс-индуцируемых перекрестных эффектов адаптации в терапевтических целях [2]. Обе эти задачи могут быть решены через сопоставление объективных "следов" адаптации, которые условно можно разделить на структурные (морфологические) и функциональные [4-7]. Первые проще обнаружить на клеточном и тканевом уровнях, а функциональные изменения чаще регистрируются в целостном организме, что уже предполагает наличие разночтений в сопоставлении полученных фактов и усложняет перенос данных из лаборатории в практику.

В данной работе обсуждаются имеющиеся на сегодняшний день сведения и научные факты, доказывающие возможность формирования защитных позитивных перекрестных эффектов адаптации, и сложности трансляции этих данных в сферу практического применения.

### Молекулярно-клеточные основы перекрестных эффектов адаптации

Экспериментальные работы, использующие в качестве объекта исследования ткани организма. подвергавшегося различным стрессам на грани повреждающей интенсивности, либо культуры клеток, служат основой для понимания механизмов адаптационных процессов на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Известно, что любой повреждающий стимул способен вызвать изменения метаболизма клетки, ведущие к запуску процессов аутофагии и апоптоза. В то же время одни и те же метаболиты, например, активные формы кислорода (АФК), могут и активировать, и ингибировать аутофагию [9], при этом границы между оксидативным "эустрессом" и "дистрессом" определяются очень большим числом факторов [10]. Общность этих механизмов для разных раздражителей предполагает и общность механизмов защиты от них. Кроме того, развитие адаптивных процессов имеет сходную временную динамику при использовании различных по своей природе стимулов.

Чаще всего экспериментаторами моделируются острые, кратковременные воздействия, т.е. исследуются механизмы срочной или отсроченной (длительность развития от минут до нескольких часов) адаптации. Примером острого чрезмерного стрессового воздействия в жизни человека может быть оперативное вмешательство или эпизод ишемии с последующей реперфузией, связанный с кардиоваскулярной патологией. Известно, что уменьшить последствия такого события можно с помощью процедур пре- и пост-кондиционирования [11]. Само ишемическое или гипоксическое кондиционирование может рассматриваться в рамках индукции прямых эффектов адаптации, поскольку используется тот же стрессорный стимул, что и при развитии патологического процесса, но меньшей интенсивности. Если же в качестве кондиционирующих стимулов использовать другие, например, электростимуляцию ноцирецепторов кожи [12] или термическое кондиционирование [5], то здесь речь пойдет уже о формировании перекрестной устойчивости. Срочный адаптивный эффект, вероятнее всего, реализуется рефлекторно, через автономную нервную систему, что подтверждает конвергенцию механизмов разных кондиционирующих факторов. В то же время данные о роли катехоламинов в кондиционировании носят противоречивый характер, что можно объяснить разной степенью активации симпатоадреналовой системы [13]. Медиаторами формирования срочных защитных эффектов считают брадикинин, аденозин, опиоидные пептиды, каннабиноиды, цитокины [5, 12, 13].

Молекулярные основы протекции клетки связаны с активацией многих ключевых ферментных

каскадов. В обзоре [13] обстоятельно показано, что все киназные каскады, запускаемые при ишемическом кондиционировании сердца, "сходятся" на митохондриях. "Конечные эффекторы" – белки, регулирующие состояние митохондриальных пор, ионных каналов и обменников, элементов цитоскелета и нексусов уже существуют в клетке. Это первичное, раннее "окно" протекции при кондиционировании формируется быстро и сохраняется не более трех часов. Появление второго "окна" и повышение эффективности при повторных воздействиях связывают со стимуляцией процессов транскрипции [5, 13-15]. Доказано, что стрессовые раздражители (гипоксия, ишемия, гипертермия, физическая нагрузка) активируют различные факторы, регулирующие синтез белка: NF-кВ, MAPK, HIF, BDNF, VEGF и т.д. [5, 14–17], в том числе через индукцию АФК [17, 18]. Образующиеся белки влияют не только на митохондриальное окисление, аутофагию и апоптоз, но и на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки: ангиогенез, гемопоэз, остеогенез, гипертрофию мышц, нейрогенез и т.д. [17–19], обеспечивая формирование "структурного следа" адаптации (термин впервые введен и обоснован в работах Ф.З. Меерсона [4]).

Важно отметить универсальность транскрипционных факторов в реализации ответа на стрессоры различной природы. И, наоборот, полученный эффект зависит от особенностей исходного состояния других регуляторных механизмов и взаимосвязь с ними, например, с активными метаболитами кислорода, цитокинами, белками теплового шока. Последние могут изменять экспрессию генов по-разному, в зависимости от их концентрации [17]. Так, синтез цитокинов и экспрессия ранних генов в нейронах может повышаться или понижаться в динамике реакции на стрессовое воздействие в зависимости от его вида и интенсивности [20]. Разная степень резистентности к гипоксии и выраженности компенсаторных процессов связана, например, с генетическим полиморфизмом HIF [20]. Следовательно, степень "защиты" зависит от индивидуальной чувствительности, интенсивности стимулов и их сочетания.

Это подтверждается и результатами современных эпигенетических исследований. Например, в работе [21] показано, что эпигенетическая регуляция лежит в основе изменений, вызванных гипоксией, в том числе, индукции-репрессии синтеза НІГ. Кроме того, авторы [22] демонстрируют особенности процессов регулирования экспрессии генов при хронической и интермиттирующей гипоксии, что может объяснить противоположные влияния разных режимов применения одного и того же фактора на толерантность организма. Понятная и логичная последовательность событий, с точки зрения эпигенетики при кратковре-

менной и долговременной гипертермической адаптации, представлена в работе [5]. Показано также, что при выполнении физической нагрузки (как однократной, так и периодически повторяющейся) метаболические изменения влияют на экспрессию генов через метилирование и ацетилирование гистонов, метилирование ДНК и синтез микро-РНК [23], что имеет важное значение для мышечной пластичности [24]. Эти данные можно рассматривать как экспериментальные доказательства возможности формирования перекрестной устойчивости. Напрашивается вывод, что адаптационный процесс определяется в большей степени не модальностью раздражителя, а используемым режимом воздействий. Так, есть доказательства инфаркт-лимитирующего воздействия длительной адаптации к прямо противоположным стимулам: гипертермии и холоду [5, 25]. Действительно многократные регулярные тренировки, по сравнению с однократными воздействиями, вызывают более стабильные и специфичные эффекты, которые обеспечивают формирование универсального адаптивного следа и защиту от повреждающего воздействия в дальнейшем [4, 5, 16].

Взаимодействие разных тканей в ходе развития адаптационного процесса происходит с участием гуморальных регуляторов: гормонов, цитокинов, миокинов, адипокинов, значение которых до конца не определено. Вероятно, эти молекулы тоже могут играть двойственную роль. В частности, известно, что транскрипционный фактор NF-кВ активируется провоспалительными цитокинами и микробными патогенами, но при его блокаде нарушается процесс ишемического прекондиционирования [14]. В обзоре [26] собраны доказательства, что в защите мозга от гипоксии принимают участие как глиальные, так и периферические иммунные клетки. Авторы указывают, что такая кооперация может лежать в основе перекрестных адаптивных эффектов, формирующихся под влиянием ишемических и других кондиционирующих стимулов.

Большая часть имеющихся экспериментальных доказательств молекулярно-клеточных механизмов перекрестных эффектов адаптации получена на животных. Утверждать однозначно, что клеточные механизмы адаптации будут идентичны у человека — опрометчиво, трудно транслировать данные с одного вида на другой. Кроме того, существуют организационные проблемы, препятствующие воспроизводимости результатов и снижающие валидность исследований на животных [27]. Так, протективные эффекты ишемического пре- и пост-кондиционирования в клинике часто обнаружить не удается, что может быть связано с наличием у пациентов сопутствующей патологии, индивидуальных морфофункциональных особенностей [3, 11].

Важным направлением в поиске "структурного следа" адаптации является исследование биоптатов и культур клеток человека. Например, продемонстрирован синтез белков теплового шока в мышце после ишемического или гипоксического кондиционирования [28]. Обнаружено влияние ирисина-миокина, образующегося при адаптации к физической нагрузке, на дифференцировку адипоцитов и остеобластов человека [29]. В работе [30] на фибробластах человека показано, что транскрипционный фактор HSF1 (Heat Shock Factor 1) помогает поддерживать целостность теломер в условиях острого теплового стресса. Исследователи [15] изучают транскриптом в клетках крови, подвергнутого гипертермии человека. Однако во всех указанных работах, как и в других, выполненных на культурах клеток, применяются однократные воздействия, поэтому сложно оценить отдаленные адаптивные эффекты. В связи с этим интерес вызывает подход группы исследователей [31], которые в культуре эндотелиальных клеток пуповины получили сопоставимые эффекты непосредственного воздействия высокой температуры и экспозиции с сывороткой адаптированных в течение 8 нед. взрослых людей. Оба варианта предотвращали ишемические-реперфузионные повреждения клеток за счет всех трех, рассматриваемых на сегодняшний день, клеточных адаптивных механизмов: изменения синтеза транскрипционных факторов, цитокинов и скорости образования АФК.

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно большое число данных, объясняющих формирование перекрестных эффектов устойчивости к стрессорным/повреждающим стимулам на клеточном уровне. Но трудности в трансляции эффектов, полученных in vitro, на целый организм очевидны. Возникают вопросы о том, насколько реакция выбранной клеточной популяции будет типична для других клеток, о высокой индивидуальной вариабельности, об особенностях межклеточных взаимодействий в культуре клеток и *in vivo*, и прочие. Известны различия эпигенетической регуляции экспрессии генов в клетках, выращенных в пробирке и клетках целых органов [32]. Показано также, что стрессоустойчивость определяется, кроме всего прочего, "эмерджентными" свойствами клеток, т.е. различные метаболические реакции клеток на стресс могут быть обусловлены их взаимодействием [33]. Тем не менее, следует отметить, что молекулярный и геномный анализы служат основой персонифицированной трансляционной медицины [34].

# Перекрестные эффекты адаптации на уровне целостного организма человека

Оценка формирования перекрестных эффектов адаптации в организме человека (на систем-

ном уровне) представляет значительные сложности для исследователей по ряду причин. Во-первых, необходимо сказать о трудностях подбора участников исследований. Работы, посвященные этому вопросу, можно разделить на крупномасштабные, которые включают большие группы людей, и пилотные, ограниченные по количеству участвующих добровольцев, эксперименты, в которые, как правило, привлекаются молодые здоровые люди, чаще спортсмены или военнослужащие. Кроме того, проводятся наблюдательные, описательные исследования, когда набор участников ограничен, например, членами экспедиции [35]. Во всех случаях приходится иметь дело с большой индивидуальной вариабельностью как исходных значений регистрируемых индикаторов, так и наблюдаемых изменений. Ввиду большой вариабельности индивидуальных показателей зарегистрировать достоверные изменения бывает трудно. Особенно это касается экспериментальных и описательных работ, которые проводятся, как правило, на небольшом числе испытуемых, что признают сами авторы [8, 35]. С другой стороны, большая выборка тоже не позволяет избежать ошибок и сформировать более или менее однородную группу участников. Очевидно, что изменения, возникающие под влиянием каждого отдельного адаптирующего стимула, кроме интенсивности и продолжительности воздействий, зависят от сочетания их с другими факторами: особенностями питания, водного режима, наличия вредных привычек, физической активности субъекта, его циркадных ритмов, индивидуальных особенностей, таких как пол, возраст, вес, сопутствующие патологии и даже эмоциональной составляющей [35]. Использование дополнительных стимулов/стрессоров для формирования перекрестных эффектов и повышения устойчивости должно происходить обоснованно с учетом возможных осложнений. Позитивным примером в этом плане могут быть исследования эффектов добавления процедур гипоксическигипероксического кондиционирования в комплексные мультимодальные реабилитационные программы для пожилых людей с начальными признаками деменции [36, 37]. Авторами показаны преимущества модифицированной 3-недельной программы реабилитации с дополнительной интервальной гипоксической стимуляцией в критериях улучшения когнитивных функций и нагрузочной толерантности пожилых людей без каких-либо побочных эффектов.

Во-вторых, речь идет о выборе тестов и измеряемых параметров, а также интерпретации полученных данных. Так, динамика содержания в крови разных маркеров адаптации: концентрации гормонов, трофических факторов, белков теплового шока, гемоглобина, а также количества форменных элементов может быть относитель-

ным, т.е. обусловленным увеличением объема крови, что наблюдается, например, при акклиматизации, адаптации к гипертермическим воздействиям [38]. Это вполне логично, и любые изменения перечисленных показателей (не только повышение, но и понижение, а иногда и отсутствие динамики) должны тщательно интерпретироваться с учетом такого механизма. Поэтому в литературе в последнее время можно встретить прямо противоположные мнения по данному вопросу. Дискуссии разворачиваются прямо на страницах журналов [39, 40]. По мнению авторов настоящей статьи, противоречия связаны с неопределенностью как самого термина "перекрестные эффекты адаптации", так и со способами оценки адаптационных изменений.

# Противоречия трактовки результатов пилотных экспериментальных исследований на добровольцах

В качестве примера, демонстрирующего сложности трансляции перекрестных адаптивных эффектов, выявленных на культурах клеток, на организм человека можно рассмотреть статью R.M. Salgado et al. [41]. В работе продемонстрировано, что в культуре мышечных клеток после 24-часовой их инкубации при температуре 40°C произошло уменьшение синтеза белков-разобщителей и повысилась эффективность митохондриального окисления, что сопровождалось снижением потребления кислорода вследствие уменьшения терморегуляторных энергозатрат. Эти данные авторы сравнивают с результатами адаптации к периодической (ежедневно в течение 10 дней) гипертермии восьми тренированных мужчин-добровольцев. Однако *in vivo* динамика повышения устойчивости к физической нагрузке под влиянием гипертермии, по мнению авторов, не оправдала их ожиданий, поскольку пиковое потребление кислорода в конце эксперимента не увеличилось, хотя мощность выполняемой нагрузки после адаптации у испытуемых значимо повысилась [41]. Вероятно, одной из причин повышения мощности может быть более эффективное использование энергии, вследствие снижения синтеза белков-разобщителей окислительного фосфорилирования, в этом случае понятно почему потребление кислорода осталось на прежнем уровне. Это, возможно, вполне логично, если учесть данные, полученные авторами *in vitro*. Следует отметить также, что в других исследованиях показано, что адаптация к гипертермии приводит к повышению физической работоспособности и пикового потребления кислорода [42, 43]. Эффективным оказалось как выполнение нагрузки в условиях высокой температуры окружающей среды [42], так и пассивная гипертермия (прогревание в термокапсулах тела обследуемых с повышением температуры "ядра" до 38.0-38.5°C) [43].

В последнем случае авторы получили достоверный эффект после 24 процедур. Конечно, механизм полученных изменений может быть обусловлен не только повышением эффективности работы митохондрий, но и, как считают авторы работы [41], эффектом обучения. Последний аргумент вполне логичен при повторяющихся одинаковых тренировках, чего сами авторы [41] постарались избежать при моделировании эксперимента. Это означает, что в их работе эффекты являются следствием именно гипертермии. Очевидно, что в естественных условиях акклиматизации невозможно отделить одно от другого.

Следует рассмотреть еще один пример. В названии статьи A. Sotiridis et al., прямо указывается на отсутствие эффекта перекрестной адаптации к гипоксическим и гипертермическим воздействиям [44]. Однако в тексте статьи авторы описывают факты, этому противоречащие. Так, под влиянием гипертермии за 10 дней произошло достоверное уменьшение максимального ЧСС при выполнении упражнений, порога потоотделения и температуры ядра тела, а также увеличение объема циркулирующей крови. Кроме того, повысилась пиковая мощность работы, выполняемой в нормоксических и гипертермических условиях, значения сердечного выброса, но с высокой индивидуальной вариабельностью. Вывод об отсутствии перекрестной адаптации авторы [44] делают на основании сохранения без изменений значений пикового потребления кислорода при выполнении нагрузки в условиях гипоксии. Однако значения и не снизились, т.е. дезадаптации авторы тоже не описывают, хотя в данном случае применялось сочетанное воздействие сразу трех стрессоров высокой интенсивности, но "порог повреждения" не превышен.

В дальнейшем A. Sotiridis, T. Debevec et al. зарегистрировали перекрестные адаптивные эффекты после 10-дневной адаптации к физической нагрузке умеренной интенсивности в отношении устойчивости к ее выполнению в условиях высокой температуры окружающей среды [6]. Авторы обнаружили, что динамика происходящих изменений для разных регистрируемых показателей зависит от начального уровня толерантности к физической нагрузке. Повышение потребления кислорода наблюдалось у лиц с низкой исходной тренированностью (прямая корреляция). Но порог потоотделения при том же режиме тренировок снизился только у лиц с высокой исходной подготовленностью. Интересно, что в отношении гипоксических условий, перекрестных эффектов авторы не обнаружили [6]. Эти данные свидетельствуют о сложности регуляторных механизмов в целом организме, обуславливающих формирование перекрестных эффектов. При их общности скорость развития и необходимая для этого интенсивность разных факторов может существенно отличаться.

## Результаты крупномасштабных клинических исследований

Результаты крупномасштабных исследований с трактовкой перекрестных эффектов адаптации кажутся более "прозрачными" ввиду большого числа участников и четко обозначенных "конечных точек наблюдения"/критериев адаптации. Но в жизни человек постоянно подвергается одновременному воздействию средовых стимулов разной природы, разной степени интенсивности/значимости для организма. Вычленить прямые или перекрестные эффекты адаптации к ним сложно, поэтому авторы часто говорят о сочетанном влиянии нескольких тренирующих стимулов. Например, в исследовании [45] совмещение двух факторов – регулярных кардиоваскулярных физических тренировок и посещения сауны, снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний значительнее, чем каждый из отмеченных факторов отдельно.

Во многих крупных исследованиях в качестве тренирующего фактора, вызывающего индукцию перекрестных эффектов адаптации, анализируется физическая нагрузка разной степени интенсивности, продолжительности, режимов предъявления и пр. Показано, что продолжительная приверженность физическим тренировкам приводит к повышению не только нагрузочной выносливости, но и устойчивости к другим, сопутствующим "экологическим" раздражителям – климатическим, нутритивным, социальным, психологическим у лиц разных возрастов, что повышает качество жизни [45-47]. Так, в исследовании, включавшем более 1 млн молодых людей, показана прямая корреляция между уровнем физической тренированности и интеллектом [48]. В обзоре [49] приведены доказательства структурных изменений головного мозга, происходящих под влиянием аэробной нагрузки, в том числе у пожилых людей с различными хроническими заболеваниями. В работе [50] на основании метаанализа публикаций за 20-летний период показан доза-зависимый позитивный эффект применения разных режимов физической активности в борьбе с разными видами деменции (в том числе болезнью Альцгеймера), кроме деменции, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В работе [51] приводится противоположное мнение о том, что протективное влияние физической активности на развитие деменции переоценено. Авторы считают, что наличие у пациентов с деменцией физической неактивности может быть не причиной, а следствием заболевания, поскольку многие пациенты имели противопоказания, связанные с сочетанной патологией. В каче-

стве доказательства приведены результаты проспективного метаанализа физической активности исходно здоровых участников исследований, которые в последующем страдали деменцией. В комментарии к данной статье *R. Stephen et al.* возражают, считая, что полученные данные ограничены как минимум двумя факторами: низкой величиной идентификации диагноза "деменция", и сложностью определения степени физической неактивности (https://www.researchgate.net/publication/333662244). Кроме того, использование слишком большой выборки повышает риск неверной интерпретации данных по сравнению с рандомизированными исследованиями.

Несмотря на продолжающиеся научные дискуссии по этому поводу, учитывая имеющуюся доказательную базу, ВОЗ включила в руководящие принципы по снижению риска когнитивных нарушений, среди прочих, рекомендации по применению физических нагрузок (Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019).

К сожалению, работ, посвященных практическому использованию альтернативных методов адаптационной медицины очень мало, хотя актуальность проблемы очевидна, в частности для пациентов с ограниченной физической активностью. Например, проводятся исследования, доказывающие сходную с физической нагрузкой эффективность в отношении когнитивных функций гипоксических тренировок. В частности, в работах [37, 52, 53] для борьбы с деменцией используется адаптация к периодической гипоксии. Так, в работе [52] продемонстрирована эффективность гипоксических-гипероксических тренировок у пациентов с болезнью Альцгеймера, а в исследовании [37] у пожилых людей (в возрасте до 92 лет) с когнитивными расстройствами. Авторы [53] показали, что после гипоксических тренировок в сочетании с аэробными нагрузками у пожилых изменяются не только функциональные тесты, оценивающие физические и умственные способности, но также удалось получить достоверные сдвиги маркеров адаптации: повышение гематокрита и гемоглобина, однако уровень BDNF в крови не повысился. В тоже время в эксперименте на животных на гистологических срезах было показано, что гипоксические тренировки уменьшают когнитивную дисфункцию посредством активации сигнального пути ERK1/2-CREB-BDNF [54]. Отсутствие зарегистрированного морфологического следа в клинических исследованиях, тем не менее, свидетельствуют не о том, что эффекта нет, а лишь о сложности его выявления, а также об отсутствии повреждающего влияния применяемых воздействий.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия защиты и повышения резистентности организма посредством индукции перекрестных адаптивных эффектов требует серьезной доказательной базы, которую позволяет сформировать трансляция результатов лабораторных, экспериментальных работ в практику организации и трактовки результатов крупных клинических исследований. Однако, ввиду сложности определения дозирования, режимов применения и индивидуальной вариабельности границ положительных и отрицательных/побочных эффектов тренирующих стимулов (стрессоров), существуют серьезные проблемы с внедрением конкретных технологий/принципов трансляционной физиологии. Несмотря на общность, "универсальность" адаптационных процессов, запускаемых при развитии реакции на раздражители разной природы, что подтверждается "конвергенцией" их регуляторных нейрогуморальных механизмов, очевидна двойственность их влияний: одни и те же конечные эффекторы на клеточном и молекулярном уровнях могут быть участниками повреждающих и протективных последствий. Формирующиеся в результате адаптации "структурнофункциональные следы" могут служить маркерами повышения резистентности организма, однако зарегистрировать их в организме человека удается далеко не всегда. Этот факт имеет много причин и является скорее доказательством отсутствия отрицательных, нежели положительных перекрестных эффектов.

**Финансирование работы.** Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00465 A.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсибилизация // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 3.

  Zenko M.Y. Rybnikova E.A. [Cross Adaptation: from
  - Zenko M.Y., Rybnikova E.A. [Cross Adaptation: from F.Z. Meerson to the Modern State of the Problem. Part 1. Adaptation, Cross-Adaptation and Cross-Sensitization] // Usp. Fiziol. Nauk. 2019. V. 50. № 4. P. 3.
- Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieul S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality // Front. Pediatr. 2015. V. 3. P. 58.
- 3. *Lee B.J., Gibson O.R., Thake C.D. et al.* Editorial: Cross Adaptation and Cross Tolerance in Human Health and Disease // Front. Physiol. 2019. V. 9. P. 1827.
- 4. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.

- Horowitz M. Heat Acclimation-Mediated Cross-Tolerance: Origins in within-Life Epigenetics? // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 548.
- Sotiridis A., Debevec T., Ciuha U. et al. Aerobic but not thermoregulatory gains following a 10-day moderateintensity training protocol are fitness level dependent: A cross-adaptation perspective // Physiol. Rep. 2020. V. 8. № 3. P. e14355.
- Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде // Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2019. № 1. С. 48.
- 8. Сонькин В.Д., Якушкин А.В., Акимов Е.Б. и др. Физиологический анализ перекрестной адаптации к холодовым воздействиям и физическим нагрузкам // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 98. Son'kin V.D., Yakushkin A.V., Akimov E.B. et al. The physiological analysis of cross adaptation to regular cold exposure and physical activities // Human Physiology. 2014. V. 40. № 6. P. 669.
- 9. Frudd K., Burgoyne T., Burgoyne J.R. Oxidation of Atg3 and Atg7 mediates inhibition of autophagy // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 95.
- 10. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress // Redox Biol. 2017. V. 11. P. 613.
- 11. *Маслов Л.Н.*, *Подоксенов А.Ю.*, *Халиулин И.Г.* Ишемическое посткондицинирование сердца. Анализ экспериментальных данных // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 4. С. 8. *Maslov L.N.*, *Podoksenov A.Yu.*, *Khaliulin I.G.* [Ischemic postconditioning of the heart. Analysis of experimental findings] // Angiol. Sosud. Khir. 2016. V. 22. № 4. P. 8.
- 12. Ren X., Roessler A.E., Lynch T.L. et al. Cardioprotection via the skin: nociceptor-induced conditioning against cardiac MI in the NIC of time // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2019. V. 316. № 3. P. H543.
- 13. *Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y., Prokudina E.S. et al.* Trigger, Signaling Mechanism and End Effector of Cardioprotective Effect of Remote Postconditioning of Heart // Curr. Cardiol. Rev. 2019. V. 15. № 3. P. 177.
- 14. *Liang W., Lin C., Yuan L. et al.* Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF-κB pathway // J. Neuroinflammation. 2019. V. 16. № 1. P. 181.
- 15. *Bouchama A., Aziz M.A., Mahri S.A. et al.* A Model of Exposure to Extreme Environmental Heat Uncovers the Human Transcriptome to Heat Stress // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 9429.
- 16. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю., Дудник Е.Н. и др. Адаптация к пассивной гипертермии: влияние на субъективные характеристики качества жизни, тревожности и уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 5. С. 544.
- 17. *Di Meo S., Napolitano G., Venditti P.* Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 12. P. 3024.

- 18. Zhang J., Feng Z., Wei J. et al. Repair of Critical-Sized Mandible Defects in Aged Rat Using Hypoxia Preconditioned BMSCs with Up-regulation of Hif-1α // Int. J. Biol. Sci. 2018. V. 14. № 4. P. 449.
- 19. *Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н.* Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98. № 7. С. 723. *Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N.* [Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism] // Gig. Sanit. 2019. V. 98. № 7. P. 723.
- 20. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения ней-роиммунного взаимодействия при стрессе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103. № 3. С. 217.
- Nanduri J., Peng Y.J., Wang N. et al. Epigenetic regulation of redox state mediates persistent cardiorespiratory abnormalities after long-term intermittent hypoxia // J. Physiol. 2017. V. 595. № 1. P. 63.
- 22. *Nanduri J., Semenza G.L., Prabhakar N.R.* Epigenetic changes by DNA methylation in chronic and intermittent hypoxia // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2017. V. 313. № 6. P. L1096.
- 23. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Гольберг Н.Д., Рогозкин В.А. Регуляция метаболизма скелетных мышц эпигенетическими факторами // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 9. С. 1113.
- 24. Семенова Е.А., Хабибова С.А., Борисов О.В. и др. Вариабельность структуры ДНК и состав мышечных волокон человека // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 2. С. 128. Semenova E.A., Khabibova S.A., Borisov O.V. et al. The Variability of DNA Structure and Muscle-Fiber Composition // Human Physiology. 2019. V. 45. № 2. P. 225.
- Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Иванов В.В. и др. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к непрерывному холодовому воздействию // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 11. С. 1363.
- McDonough A., Weinstein J.R. Correction to: Neuroimmune Response in Ischemic Preconditioning // Neurotherapeutics. 2018. V. 15. № 2. P. 511.
- 27. Александров И.В., Егорова Е.И., Васина Е.Ю. и др. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? // Трансляционная медицина. 2017. Т. 4. № 2. С. 52.
- 28. Barrington J.H., Chrismas B.C., Gibson O.R. Hypoxic Air Inhalation and Ischemia Interventions Both Elicit Preconditioning Which Attenuate Subsequent Cellular Stress In vivo Following Blood Flow Occlusion and Reperfusion // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 560.
- 29. *Zhang Y., Xie C., Wang H. et al.* Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2016. V. 311. № 2. P. E530.

- 30. Koskas S., Anabelle D., Solenne D. et al. Heat shock factor 1 promotes TERRA transcription and telomere protection upon heat stress // Nucleic. Acids Research. 2017. V. 45. № 11. P. 6321.
- 31. Brunt V.E., Wiedenfeld-Needham K., Comrada L.N., Minson C.T. Passive heat therapy protects against endothelial cell hypoxia-reoxygenation via effects of elevations in temperature and circulating factors // J. Physiol. 2018. V. 596. № 20. P. 4831.
- 32. *Gregg C*. The emerging landscape of in vitro and in vivo epigenetic allelic effects // F1000Res. 2017. V. 6. P. 2108.
- 33. Campbell K., Vowinckel J., Ralser M. Cell-to-cell heterogeneity emerges as consequence of metabolic cooperation in a synthetic yeast community // Biotechnol. J. 2016. V. 11. № 9. P. 1169.
- 34. Zhang H., Klareskog L., Matussek A. et al. Translating genomic medicine to the clinic: challenges and opportunities // Genome Med. 2019. V. 11. № 1. P. 9.
- 35. *Атыков О.Ю., Горохова С.Г., Сериков В.В. и др.* Результаты медицинских и психофизиологических исследований во время кругосветного арктического перелета // Вестник РАМН. 2019. Т. 74. № 4. С. 261. *Atkov O.Y., Gorokhova S.G., Serikov V.V. et al.* [The results of medical and psychophysiological examination performed during an arctic world oceanic international flight] // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. 2019. V. 74.
- 36. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on mobility and perceived health in geriatric patients performing a multimodal training intervention: a randomized controlled trial // BMC Geriatr. 2019. V. 19. № 1. P. 167.

№ 4. P. 261.

- 37. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Intermittent hypoxic—hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients // Alzheimers Dement. (N.Y.). 2017. V. 3. № 1. P. 114.
- 38. Rendell R.A., Prout J., Costello J.T. et al. Effects of 10 days of separate heat and hypoxic exposure on heat acclimation and temperate exercise performance // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2017. V. 13. № 3. P. R191.
- 39. *Sotiridis A., Debevec T., Mekjavić I.B.* Letter to the Editor: Combined effects of hypoxia and heat: importance of hypoxic dose // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2018. V. 314. № 2. P. R228.
- 40. *Rendell R.A., Tipton M.J., Corbett J.* Reply to "Letter to the Editor: Combined effects of hypoxia and heat: importance of hypoxic dose" // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2018. V. 314. № 2. P. R230.
- 41. Salgado R.M., Sheard A.C., Vaughan R.A. et al. Mitochondrial efficiency and exercise economy following heat stress: a potential role of uncoupling protein 3 // Physiol. Rep. 2017. V. 5. № 3. P. e13054.
- 42. Lorenzo S., Halliwill J.R., Sawka M.N., Minson C.T. Heat acclimation improves exercise performance // J. Appl. Physiol. 2010. V. 109. № 4. P. 1140.
- 43. Глазачев О.С., Кофлер В., Дудник Е.Н. и др. Влияние адаптации к пассивной гипертермии на аэробную работоспособность и кардио-респираторную выносливость у спортсменов-любителей // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 1. С. 78.

- Glazachev O.S., Kofler W., Dudnik E.N. et al. Impact of Adaptation to Passive Hyperthermia on Aerobic Performance and Cardio-Respiratory Endurance in Amateur Athletes // Human Physiology. 2020. V. 46. № 1. P. 66.
- 44. *Sotiridis A., Debevec T., Ciuha U. et al.* Heat acclimation does not affect maximal aerobic power in thermoneutral normoxic or hypoxic conditions // Exp. Physiol. 2019. V. 104. № 3. P. 345.
- 45. *Kunutsor S.K., Khan H., Laukkanen T., Laukkanen J.A.*Joint associations of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on cardiovascular and all-cause mortality risk: a long-term prospective cohort study // Ann. Med. 2018. V. 50. № 2. P. 139.
- 46. Wu X.Y., Han L.H., Zhang J.H. et al. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review // PLoS One. 2017. V. 12. № 11. P. e0187668.
- 47. Bullo V., Gobbo S., Vendramin B. et al. Nordic Walking Can Be Incorporated in the Exercise Prescription to Increase Aerobic Capacity, Strength, and Quality of Life for Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis // Rejuvenation Res. 2018. V. 21. № 2. P. 141.
- 48. Åberg M.A.I., Pedersen N.L., Torén K. et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2009. V. 106. № 49. P. 20906.

- 49. *Thomas A.G., Dennis A., Bandettini P.A., Johansen-Berg H.*The effects of aerobic activity on brain structure //
  Front. Psychol. 2012. V. 3. P. 86.
- 50. *Xu W., Wang H.F., Wan Y. et al.* Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies // BMJ Open 2017. V. 7. № 1. P. e014706.
- 51. *Kivimaki M., Singh-Manoux A., Pentti J. et al.* Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis // BMJ. 2019. V. 365. P. 11495.
- 52. Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A. et al. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 21. P. 5405.
- 53. *Schega L.*, *Peter B.*, *Brigadski T. et al.* Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people // J. Sci. Med. Sport. 2016. V. 19. № 11. P. 941.
- 54. Wang J., Zhang S., Ma H. et al. Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Pretreatment Ameliorates Ischemia-Induced Cognitive Dysfunction Through Activation of ERK1/2-CREB-BDNF Pathway in Anesthetized Mice // Neurochem. Res. 2017. V. 42. № 2. P. 501.

# Searching for the Structural-Functional Trace of Cross-Adaptation Effects: Problems of Translational Physiology

O. S. Glazachev<sup>a, \*</sup>, S. Yu. Kryzhanovskava<sup>a, \*\*</sup>

<sup>a</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

\*E-mail: glazachev@mail.ru

\*\*E-mail: svetlanakry@mail.ru

The targeted use of environmental stimuli in medicine in order to increase the body's resistance to the same or other stressful factors causes discussions about safety and effectiveness of such approach. This is especially true for the phenomenon of cross-adaptation. Although the theoretical basis of cross-adaptation effects has been known for a long time, the evidence base for the use of such techniques in the clinical practice is insufficient. The results of laboratory studies quite convincingly explain the cellular mechanisms of protection with the use of different exposure modes and demonstrate the formation of "structural traces" of adaptation. However, the translation of the obtained data into the plane of practical medical application is difficult for several reasons, which we discuss in this article. Despite the difficulties in registering objective markers of adaptation in the human body, it is impossible to deny the already proven positive changes caused by conditioning, training, and acclimatization (hypoxic conditioning, adaptation to hyperthermia, physical exercises, natural acclimatization, electrical stimulation, etc.). Adaptive changes of any function always have a structural basis, so we can assume that the description of the presence or absence of cross-adaptation effects occurring at this stage is necessary for their subsequent correct interpretation and systematization.

*Keywords:* cross-adaptation, preconditioning, resilience, physical exercise, hypoxia conditioning, translational physiology.

### ПАМЯТИ ВЕРЫ МИХАЙЛОВНЫ ВЛАДИМИРСКОЙ

**DOI:** 10.31857/S0131164621060084



26 июня 2021 г. на 74-м году жизни скоропостижно скончалась Вера Михайловна Владимирская — ответственный секретарь и член редакционной коллегии журнала "Физиология человека" ("Human Physiology").

Вера Михайловна была на протяжении четырех десятилетий лицом, сердцем и двигателем журнала, посвятив ему, фактически, всю свою жизнь. Она начала работу в издательстве со скромной должности корректора в 1972 г., еще будучи студенткой Полиграфического института. Уже в 1975 г. Вера Михайловна становится заведующей редакцией и в этой должности налаживает и организует работу только что созданного академиком Н.П. Бехтеревой журнала "Физиология человека". При ее активном участии наполняется портфель редакции, расширяется проблематика журнала и привлекаются молодые и перспективные ученые, выступавшие на научных конференциях и съездах Физиологического общества, которые непременно посещала Вера Михайловна.

Ее кипучей энергии и сил хватало не только на заботу о семье, редакционную работу, но и общественную — комсомольскую, партийную, профсоюзную. Вера Михайловна всегда активно интересовалась событиями культурной жизни.

Глубоко разбираясь в искусстве, она любила театр, музыку, часто посещала музеи, выставки.

Все, что она делала, было от души, с искренней теплотой, и находило отклик в сердцах коллег, даже заседания редакционной коллегии проходили, как желанная встреча старых друзей, объединенных общими устремлениями и согретых неиссякаемой добротой и вниманием Веры Михайловны.

При этом Вера Михайловна всегда оставалась принципиальным и целеустремленным профессионалом научной журналистики. Не будучи физиологом, она за многие годы научилась хорошо разбираться в проблематике науки, которой посвящен выпускаемый ею журнал - например, в большинстве случаев она очень точно выбирала рецензентов для рассмотрения той или иной новой статьи, понимая направления научных интересов коллег. Всегда поддерживала контакты с другими редакциями физиологических (и не только) журналов, выпускаемых издательством, координировала с ними свои действия в условиях изменений редакционной политики, происходящих под влиянием библиометрических подходов к оценке деятельности научных изданий. Ей далеко не все нравилось в веяниях последних лет, многое вызывало ее беспокойство, но она продолжала высоко нести знамя научной журналистики. Свой опыт, накопленный десятилетиями, она передавала молодежи — не только коллегам по редакции, но и студентам-филологам, с которыми многие годы занималась как преподаватель.

Вера Михайловна была необычайно светлым человеком, способным на сильные чувства и распространявшим вокруг себя тепло и доброту. Она всегда радовалась успеху своих друзей — а их было много, в ней не было зависти или признаков неудовлетворенности жизнью. Она была оптимистом, и нам завещала с надеждой смотреть в будущее.

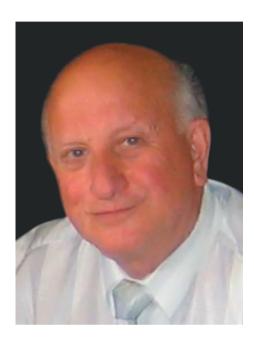
Светлая память о Вере Михайловне Владимирской, гражданине и профессионале, друге и коллеге, будет жить в наших сердцах!

Редакционная коллегия журнала "Физиология человека".

### **\_\_\_\_\_ ХРОНИКА** =

### ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВИЧА ШЕПОВАЛЬНИКОВА

**DOI:** 10.31857/S0131164621060138



8 сентября 2021 г. на 89 году из жизни ушел замечательный физиолог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Александр Николаевич Шеповальников.

Будучи врачом по образованию, Александр Николаевич посвятил себя научной деятельности. Начиная с 1959 года и до последнего дня, он работал в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, где долгие годы возглавлял лабораторию Нейрофизиологии ребенка.

Научные интересы А.Н. Шеповальникова всегда отличались разносторонностью и охватывали широкий диапазон актуальных вопросов от возрастной физиологии до проблем физиологии сна и биокибернетики.

Его работы по изучению сна младенцев во многом были пионерскими. Так, в монографии 1971 г. "Активность спящего мозга" (в этом году исполнилось 50 лет со времени выхода книги), приводились революционные на тот момент данные об активной природе сна, поскольку главенствующей была концепция т.н. "разлитого торможения коры" И.П. Павлова. Описания пространственной структуры системного взаимодействия отделов коры больших полушарий в

разных стадиях гипнотического и естественного сна показали, что, несмотря на значительные различия электрографической картины потенциалов в каждой из стадий, они составляют единый континуум состояний. Наступление гипнотического сна и его углубление приводит к постепенному угнетению деятельности лобной коры (особенно правого полушария), отражающееся в ослаблении дистантных связей ее активности.

В монографии "Формирование биопотенциального поля мозга человека" (1979 г.) приводились новые для того периода сведения об организации целостной деятельности мозга и о функциональной значимости пространственно-фазовых сдвигов, которые получили дальнейшее развитие в монографии М.Н. Цицерошина и А.Н. Шеповальникова "Становление интегративной функции мозга" (2009 г.). В рамках идеи о "возрастной минимизации функций" показано, что при когнитивной деятельности v детей наблюдаются генерализованные изменения исходного фонового паттерна межцентральных отношений биопотенциалов, и такие, связанные с деятельностью генерализованные изменения, постепенно снижаются с возрастом (А.Н. Шеповальников и др., 1991).

Александр Николаевич был прекрасный преподаватель, яркий оратор. Он читал курсы лекций в Ленинградском электротехническом институте, где он более 35 лет работал на кафедре биомедицинской электроники и охраны среды, и где неоднократно признавался лучшим лектором вуза, в Ленинградском государственном университете им. Пушкина, Институте специальной педагогики и психологии им. Рауля Валленберга и др. Кроме того, он читал лекции по физиологии аспирантам родного института. Под его крылом выросли многие физиологи, врачи, кандидаты и доктора наук.

А.Н. Шеповальников много занимался популяризацией научных знаний, выступая в периодической печати и по телевидению. Его научнопопулярная книга "Как заказать сновидения" (1987 г.) была издана большим тиражом (100000 экз.), выдержала несколько изданий и была опубликована в 1990 г. в Японии. Александр Николаевич организовывал с 1992 г. цикл научно-практических конференций, посвященных памяти проф. Н.Н. Трауготт ("Центральные механизмы речи"). Эти конференции объединяли интересы фунда-

ментальной медицины, врачебной и педагогической практики.

А.Н. Шеповальников долгие годы был членом редколлегии журнала "Физиология человека". Он не только привлекал молодых и перспективных ученых к публикации в журнале, но и сам часто выступал в роли автора многих интересных статей.

Все его знали как принципиального, неравнодушного, отзывчивого человека, всегда готового прийти на помощь. Его уход болью отзывается в наших сердцах.

Сотрудники Института эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН и Редакционная коллегия журнала "Физиология человека".