

ISSN 0131-1646

Том 50, Номер 3

Май - Июнь 2024



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 50, номер 3, 2024

Май – Июнь

Оценка влияния просмотра видеоряда в шлеме виртуальной реальности и на экране телевизора на поструральную устойчивость человека

*Л. М. Бикчентаева, А. А. Шульман, М. Э. Балтин, С. О. Бикеева,
А. Ф. Желтухина, Т. В. Балтина*

3

Медленные негативные потенциалы в предстимульном периоде в норме и у больных с первым эпизодом шизофрении

М. В. Славуцкая, И. С. Лебедева, А. А. Федотова, Д. В. Тихонов, В. Г. Каледа

14

Структура функциональной синергии, обеспечивающей сохранение ортоградной позы человека

С. А. Моисеев, С. М. Иванов, Е. А. Михайлова, Р. М. Городничев

26

Влияние тренировки дискретного расслабления мышц руки и тонко-координационной тренировки на проприоцептивный контроль

Е. С. Иконникова, А. А. Мельников, Р. Х. Люкманов, А. С. Клочков, Н. А. Супонева

41

Электроэнцефалографические особенности больных алкогольной зависимостью с разной эффективностью принятия решений в условиях риска

С. А. Галкин

56

ОБЗОРЫ

Исследование психофизиологических показателей сенсомоторной интеграции при ПТСР. Обоснование выбора мишеней для биоуправления

*О. М. Базанова, Н. В. Балиоз, С. А. Ермолаева, А. В. Захаров, А. А. Зонов,
И. В. Ларькова, Т. А. Марьяновская, А. А. Мельников, Е. Д. Николенко,
Э. П. Плотникова, П. Д. Рудыч, И. В. Широлапов*

63

Анализ исследований определения утомления на основе мониторинга окуломоторных событий

И. И. Шошина, С. Д. Коваленко, В. В. Кузнецов, И. В. Брак, А. М. Кашевник

81

Дыхательная синусовая аритмия: физиологические механизмы и связь с колебаниями системного артериального давления

О. Л. Виноградова, А. С. Боровик, Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова

102

Роль жирных кислот в повышении аэробной работоспособности спортсменов: обзор и перспективы исследования

А. Ю. Людина, Е. А. Бушманова, Е. Р. Бойко

114

Влияние физической нагрузки на уровень хронического воспаления в норме и при неинфекционных заболеваниях

Н. В. Пахомов, Д. С. Костюнина, А. А. Артеменков

126

Микробиота-ассоциированные заболевания как эндотоксин–инициированная патология или кишечный фактор индукции системного воспаления и прогрессирования старения

С. Г. Морозов, А. С. Созинов, М. Ю. Яковлев

138

Спелеоклиматотерапия: психофизиологические механизмы воздействия на организм здорового человека

Е. В. Дорохов, В. А. Семилетова

158

CONTENTS

Vol. 50, No. 3, 2024

May – June

To Evaluate the Impact of Watching a Video Sequence in a Virtual Reality Helmet and on a TV Screen on a Person's Postural Stability

L. M. Bikhentaeva, A. A. Shulman, M. E. Baltin, S. O. Bikeeva, A. F. Zheltukhina, T. V. Baltina 3

Slow Negative Potentials in the Pre-Stimulus Period in Norm and Patients with the First Episode of Schizophrenia

M. V. Slavutskaya, I. S. Lebedeva, A. A. Fedotova, D. V. Tikhonov, V. G. Kaleda 14

The Structure of Functional Synergy That Ensures the Preservation of the Orthograde Posture of a Person

S. A. Moiseev, S. M. Ivanov, E. A. Mikhailova, R. M. Gorodnichev 26

The Effect of Arm Muscle Discrete Relaxation Training and Fine-Coordination Training on Proprioceptive Control

E. S. Ikonnikova, A. A. Melnikov, R. Kh. Lyukmanov, A. S. Klochkov, N. A. Suponeva 41

Electroencephalographic Features of Alcohol Use Disorders with Different Decision-Making Efficiency in Risk Conditions

S. A. Galkin 56

REVIEWS

Study of Psychophysiological Indicators of Sensorimotor Integration in PTSD.

Justification of the Choice of Targets for Biofeedback

O. M. Bazanova, N. V. Balioz, S. A. Ermolaeva, A. V. Zakharov, A. A. Zonov, I. V. Larkova, T. A. Mariyanovska, A. A. Melnikov, E. D. Nikolenko, E. P. Plotnikova, P. D. Rudych, I. V. Shirolapov 63

Related Work Analysis for Determination of Fatigue State Based on Eye Movements Monitoring

I. I. Shoshina, S. D. Kovalenko, V. V. Kuznetsov, I. V. Brak, A. M. Kashevnik 81

Respiratory Sinus Arrhythmia: Physiological Mechanisms and Relationship with Systemic Blood Pressure Fluctuations

O. L. Vinogradova, A. S. Borovik, R. Yu. Zhedyaev, O. S. Tarasova 102

Fatty Acids Significance in Improvement Athlete's Aerobic Performance: Review and Prospects

A. Yu. Lyudinina, E. A. Bushmanova, E. R. Bojko 114

The Influence of Physical Activity on the Level of Chronic Inflammation in Health and in Non-Infectious Diseases

N. V. Pahomov, D. S. Kostunina, A. A. Artemenkov 126

Microbiota-Associated Diseases as an Endotoxin-Initiated Pathology or Intestinal Factor in the Induction of Systemic Inflammation and Progression of Aging

S. G. Morozov, A. S. Sozinov, M. Yu. Iakovlev 138

Speleoclimatotherapy: Psychophysiological Mechanisms of Influence on the Organism of a Healthy Person

E. V. Dorokhov, V. A. Semiletova 158

УДК 612.821

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОСМОТРА ВИДЕОРЕЯДА В ШЛЕМЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ И НА ЭКРАНЕ ТЕЛЕВИЗОРА НА ПОСТУРАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. Л. М. Бикчентаева¹, А. А. Шульман^{1, *}, М. Э. Балтин^{1, 2}, С. О. Бикеева¹,
А. Ф. Желтухина¹, Т. В. Балтина¹

¹ФГАОУВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

²ФГБОУВО Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

*E-mail: ani_07@mail.ru

Поступила в редакцию 21.09.2023 г.

После доработки 22.01.2024 г.

Принята к публикации 06.03.2024 г.

В данной работе представлен анализ изменения постуральной устойчивости при предъявлении человеку видеоряда в шлеме виртуальной реальности и с экрана телевизора. Постуральная устойчивость оценивалась с помощью компьютерного стабилометрического комплекса. Было показано, что как при просмотре видео на экране, так и в шлеме виртуальной реальности по сравнению с контрольными тестами (до просмотра) наблюдались изменения стабилометрических показателей участников исследования. Просмотр видеоряда в шлеме виртуальной реальности оказывал большее влияние на стабилеографические параметры в сторону увеличения постуральной неустойчивости. Во время просмотра видео с экрана телевизора и в шлеме виртуальной реальности снижался вклад зрительной информации в поддержание равновесия в сагиттальной плоскости, однако при просмотре с экрана телевизора при этом увеличивался вклад вестибулярной информации для регулирования позы, а при просмотре в очках виртуальной реальности увеличивался вклад соматосенсорной информации и мозжечка, это может говорить о том, что виртуальная реальность требует подключения более осознанных корректирующих механизмов для стабилизации позы.

Ключевые слова: постуральная устойчивость, стабилеография, центр давления, виртуальная реальность.

DOI: 10.31857/S0131164624030016, **EDN:** BVEMVZ

Использование интерактивных вычислительных систем получает широкое распространение. Технологии виртуальной реальности (VR) внедряются в различные области, такие как медицина, индустрия игр и образование [1, 2]. VR как концепция стала включать в себя широкий спектр приложений, в которых пользователь воспринимает и взаимодействует с виртуальной средой, созданной компьютером, будь то через традиционный двухмерный (2D) дисплей, проекционный дисплей в паре с 3D-очками или головным дисплеем (HMD – *head-mounted display*). Кроме того, наблюдается быстрый рост использования систем VR, поскольку они стали более доступными [3]. Учитывая различные возможности VR, были разработаны игры для того, чтобы дать возможность людям быть более активными и вести здоровый образ жизни [4]. Предполагается, что такие виртуальные игры могут быть полезны пользователям для поддержания физической

формы или в реабилитации. Было показано, что тренировки в виртуальной реальности могут быть столь же эффективны, как и традиционные физические нагрузки легкой и средней интенсивности [5], также показана эффективность для тренировки равновесия [6, 7], скорости движения и общей подвижности у пожилых людей [8].

Ключевым элементом в медицинских приложениях HMD является использование иммерсивного медиа-контента для вовлечения пользователей в симулирующий контент, когда они испытывают ощущение присутствия в другой, новой среде [9, 10]. Это сильно отличается от двухмерных компьютерных игровых реализаций. Присутствие здесь относится к ощущению фактического пребывания в среде, созданной технологическими средствами [11]. Движение, испытываемое в программе виртуальной реальности, содержит элементы, которые могут вызывать изменение соматосенсорных и вестибулярных

систем, тесно связанных с равновесием [12]. Более того, при движении в виртуальной среде визуальная информация, которая в основном влияет на контроль баланса, изменяет активность системы концентрации внимания, опорно-двигательного аппарата [13]. Отмечается, что иммерсивная ВР-игра с движущимся фоном оказывает более негативное влияние на способность к статическому равновесию или нестабильность позы по сравнению с фиксированным фоном в положении стоя, а игра с движущимся фоном в соответствии с теорией постуральной нестабильности с большей вероятностью вызывает кибер-болезнь [14–16]. В виртуальной реальности пользователи могут испытывать симптомы укачивания, которые и называются виртуальной болезнью или кибер-болезнью. Возникновение кибер-болезни тесно связано с сенсорным конфликтом и ощущением отклонения или переноса ("vection"). Векция — это ощущение самодвижения в противоположном направлении. То есть ощущение самодвижения, когда большая область поля зрения движется, в то время как наблюдатель неподвижен [17–19]. Отклонение происходит потому, что картина оптического потока диктует направление и скорость движения объекта, возникающие в результате собственного движения наблюдателя [20]. Кроме того, исследователи обнаружили, что индивидуальные различия влияют на уровень ВР-болезни [21]. Хотя люди могут просматривать один и тот же ВР-контент через одно и то же устройство, уровень дискомфорта варьируется в зависимости от их индивидуальных особенностей.

Учитывая недавнее появление технологии иммерсивной виртуальной реальности [4], в которой используются дисплеи *HMD*, существуют ограниченные и только предварительные исследования влияния виртуальной среды на человека, отличия между играми с обычным дисплеем и иммерсивной виртуальной реальностью все еще в значительной степени недостаточно изучены, особенно в том, что касается их физической пользы для здоровья человека.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 26 здоровых испытуемых в количестве 10 мужчин и 16 женщин в возрасте от 20 до 26 лет. После проведенного клинического осмотра участников, патологий опорно-двигательного аппарата, а так же неврологических заболеваний выявлено не было. Для оценки вертикальной устойчивости применяли компьютерный стабилметрический комплекс "Стабилан 01–02" (Россия). Участники стояли без обуви, в носках на силовой платформе в стандартной европейской позиции пятки на расстоянии 2 см, носки врозь, руки вдоль туло-

вища в нейтральном положении. Перед началом тестирования проводили центрирование — совмещение положения центра давления (ЦД) человека с началом координат.

Эксперимент проходил в 2 этапа: первый этап участники смотрели видеоряд в шлеме виртуальной реальности, затем перерыв 30 мин и второй этап — просмотр видеоряда с экрана телевизора. Каждая проба включала в себя запись статокинезиограммы в условиях: 1) до просмотра видеоряда; 2) в течение 1 мин во время просмотра видеоряда, 3) в течение 1 мин после просмотра видеоряда.

Для просмотра видеоряда в 3D режиме использовали шлем виртуальной реальности *HTC Vive*, из библиотеки *SteamVR* был выбран видеоряд "Скоростной поезд 360". В видео демонстрировался полет камеры над смоделированным на компьютере ландшафтом с видом от первого лица. Кроме гор, деревьев, моста, присутствовал движущийся объект — поезд.

При просмотре видео с экрана использовали телевизор *LG 43UK6450 42.5* с диагональю 42.5 дюйма; экран телевизора был расположен на уровне глаз участника, расстояние от участника до экрана составляло 1.5 м. Был выбран аналогичный видеоряд "Скоростной поезд 360".

Оценку постуральной устойчивости проводили с использованием компьютерного стабиланализатора, состоящий из двух блоков — воспринимающего (стабилоплатформа) и регистрирующего (компьютер и программное обеспечение). Воспринимающий блок представлял собой прямоугольную платформу, помещенную на металлические опоры с тензодатчиками, соединенными в виде двух независимых мостовых схем. Одна из них предназначена для регистрации колебаний ЦД тела в сагиттальной, вторая — во фронтальной плоскости. С помощью этих систем измеряется реакция опоры и вычисляется положение проекции ЦД. Регистрация колебаний ЦД и проведение всех расчетов обеспечивали соответствующим программным обеспечением стабиланализатора *StabMed*.

При обработке статокинезиограммы анализировали следующие параметры: смещение ЦД по оси X (фронтальная плоскость $MO(x)$, мм) и по оси Y (сагиттальная плоскость $MO(y)$, мм), среднеквадратическое отклонение смещения ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях (Qx и Qy , мм); среднюю скорость перемещения ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях, представленную отношением длины пути ЦД ко времени исследования (ЛСС, мм/с); площадь эллипса — показатель, описывающий 90% поверхности, занимаемой статокинезиограммой и отражающий площадь опоры испытуемого за время обследования ($ELLS$, мм²); качество функции равновесия (КФР) — интегральный по-

казатель, рассчитанный по функции распределения векторов линейной скорости [22–24].

Стабилограмма состоит из хорошо видимых крупных волн, медленных изменений положения ЦД и накрадывающихся на них колебаний средней и малой величины. Сигналы с силовой платформы обрабатывали в автономном режиме с использованием программного обеспечения *MATLAB*. Для спектрального анализа были рассчитаны смещения ЦД методом быстрого преобразования Фурье, после чего был получен спектр плотности мощности по оригинальной методике (ID: 49196502. А.Д. Иванова, Т.В. Балтина, Г.Г. Яфорова, Л.М. Бикчентаева, М.В. Дакинова, Е.В. Семенова, свидетельство о государственной регистрации ПЭВМ № 2022661135: заявл. 08.06.2022, опубл. 15.06.2022). Затем спектр мощности был разделен на четыре частотных диапазона: зона сверх низких частот от 0 до 0.1 Гц, зона низких частот от 0.1 до 0.5 Гц, зона средних частот от 0.5 Гц до 2 Гц, зона высоких частот более 2 Гц [25]. Такое разделение на зоны было сделано на основе литературных данных, связывающий сверхнизкочастотный диапазон с вкладом визуальной информации в раскачивание тела, низкочастотный-диапазон с вестибулярной, средне-высокий диапазон с соматосенсорной и мозжечковой информацией, а высокочастотный — с проприоцептивной информацией [26, 27]. После этого общая спектральная мощность каждой области

была нормализована суммой четырех областей и представлена в процентах.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакетов статистических программ МедСтат. Непараметрические показатели результатов стабилометрии были оценены и представлены средним (M) и стандартным отклонением ($\pm SD$). Для сравнения групп использовали непараметрический метод (критерий Вилкоксона). Пороговый уровень статистической значимости принимали при значении критерия $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ смещения ЦД по оси X (фронтальная плоскость, $MO(x)$) и по оси Y (сагиттальная плоскость, $MO(y)$), этот показатель, по литературным данным, может быть информативным при описании изменения равновесия в ответ на движущиеся в разном направлении стимулы [28, 29] (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что наибольшие смещения ЦД были во фронтальной плоскости, влево на 3.0 ± 1.0 мм при предъявлении видео в шлеме ВР. В сагиттальной плоскости (по оси Y) произошло изменение смещения ЦД у участников при предъявлении видео в шлеме ВР на 1.2 ± 0.7 мм вперед ($p < 0.05$), и это смещение совпадало с направлением движущегося объекта. При предъявлении видео на экране ТВ все участники в среднем продемонстрировали смещение

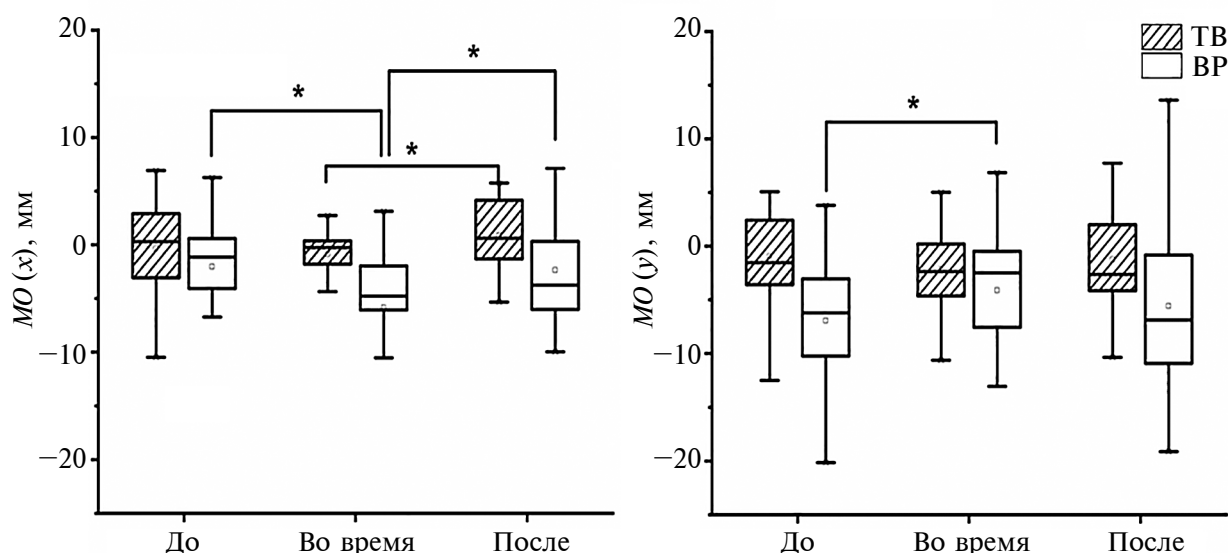


Рис. 1. Смещение центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости, $MO(x)$, и сагиттальной плоскости, $MO(y)$. Белые столбики — значения параметра до, во время и после просмотра видео в шлеме виртуальной реальности (ВР); серые столбики — значения параметра до, во время и после просмотра видео с экрана телевизора; данные представлены в виде среднего, планки погрешностей — стандартное отклонение. * — $p \leq 0.05$, достоверность различий.

ЦД назад, т.е. в противоположную сторону движения объекта.

Наглядное смещение ЦД в целом демонстрирует площадь эллипса статокинезиограммы, изменение средних значений которого представлено на рис. 2. Как видно из рис. 2, при просмотре видео в шлеме ВР площадь эллипса увеличилась в 1.5 раза по сравнению с контролем ($p < 0.05$) (составила в среднем — $246.0 \pm 34.7 \text{ мм}^2$), и не вернулась в исходное состояние после окончания просмотра. При просмотре видео на экране ТВ изменение площади эллипса статокинезиограммы не происходило.

Средняя линейная скорость (ЛСС) является производной длины траектории по времени и ее изменения характеризуют равномерность перемещения ЦД. Различия в изменении линейной скорости между периодами до и во время, а также до и после предъявления видеоряда участникам были аналогичны уже описанным изменениям колебания ЦД: наблюдали увеличение ЛСС при просмотре видеоряда в шлеме ВР, и отсутствие изменений при просмотре видео на экране ТВ (рис. 2).

Разброс среднеекватрического отклонения ЦД, характеризующий амплитуду колебаний ЦД в последовательные временные периоды во фронтальной плоскости увеличивался при просмотре видеоряда в шлеме ВР в среднем на 20% ($p < 0.05$) и не изменялся при просмотре на экране ТВ

(рис. 3). Аналогичные изменения отклонения ЦД происходили и в сагиттальной плоскости (рис. 3). Наши результаты показали, что разброс среднеекватрического отклонения ЦД меньше при просмотре видео на экране ТВ, как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях. Кроме того мы наблюдали, что при просмотре видео в шлеме ВР отклонение ЦД сохранялось и после просмотра ($p < 0.05$).

Оценка изменения функции качества равновесия (КФР) подтвердила разницу в позных ответах участников на предъявление видеоряда в шлеме ВР и на экране ТВ (рис. 4). При просмотре видеоряда в шлеме ВР значение КФР снижалось ($p < 0.05$), что говорит о низком качестве равновесия у этих участников. При просмотре видео на экране ТВ КФР не изменилось. До просмотра видеоряда на экране телевизора КФР участников в стандартной позе составило в среднем $86.4 \pm 1.2\%$, во время просмотра — $86.8 \pm 1.6\%$, после — $86.5 \pm 1.8\%$; до просмотра видео в шлеме ВР — $84.9 \pm 1.4\%$, во время просмотра — $79.0 \pm 2.2\%$ ($p < 0.05$), после — $85.3 \pm 1.3\%$ ($p < 0.05$) (рис. 4).

Таким образом, при просмотре видеоряда в шлеме ВР, по сравнению с экраном ТВ, колебания ЦД были более выражены, участники реагировали на движущиеся стимулы большими колебаниями ЦД в сагиттальной и, особенно, во фронтальной плоскости. Изменение равновесия сохранялось после окончания видео.

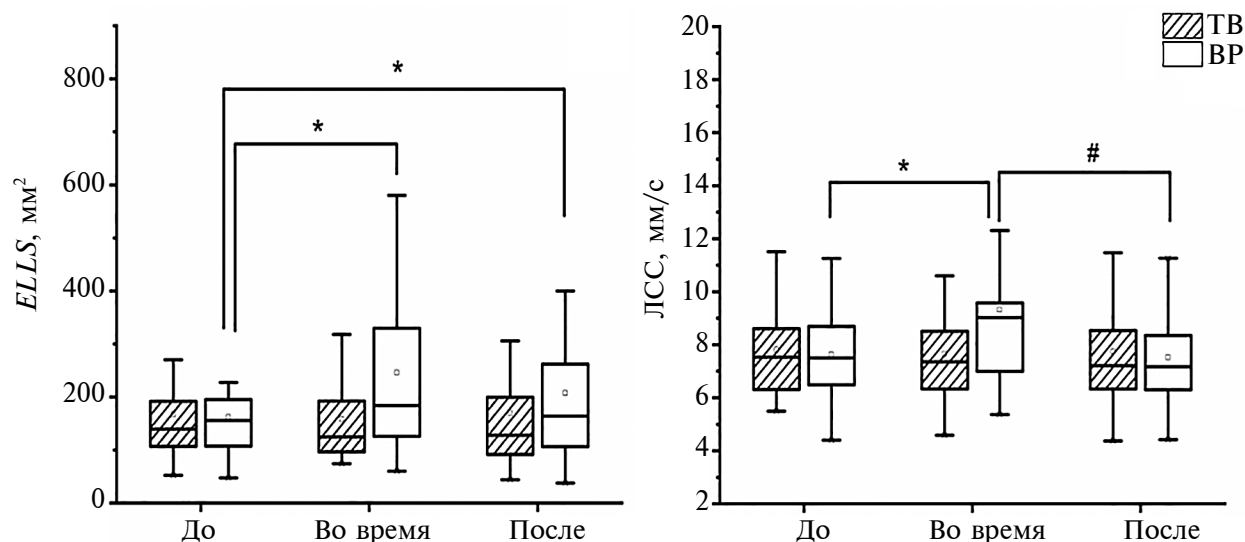


Рис. 2. Площадь статокинезиограммы участников (ELLS) и средняя линейная скорость смещения ЦД (ЛСС) до, во время и после просмотра видеоряда. Заштрихованные столбики — при просмотре видео с экрана телевизора (ТВ); белые столбики — при просмотре видео в шлеме виртуальной реальности (ВР); данные представлены в виде медианы, разброс в группах — в виде интерквартильного размаха, усы — минимальное и максимальные значения, точка внутри бокса — среднее значение, точка за пределами бокса — выброс; * — $p \leq 0.05$, достоверность различий.

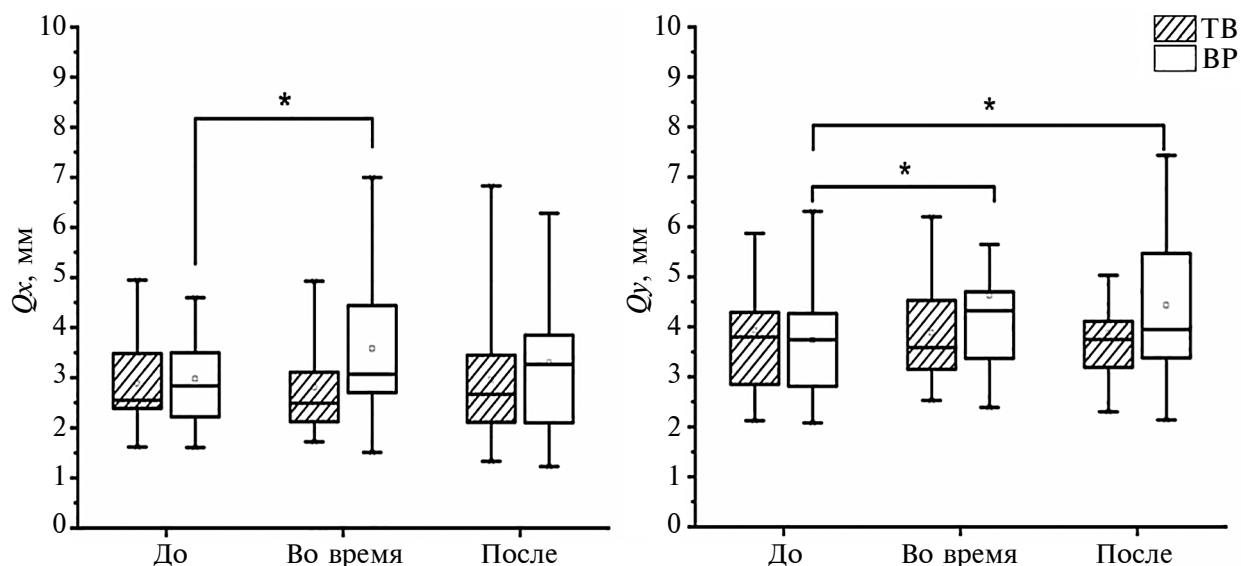


Рис. 3. Среднеквадратическое отклонение смещения ЦД во фронтальной (Q_x) и сагитальной (Q_y) плоскостях. Остальные обозначения см. рис. 2.

Для оценки частотной характеристики колебаний ЦД участников были проанализированы спектры стабильнограммы.

Во фронтальной плоскости во время просмотра видеоряда с экрана ТВ увеличивались низкочастотные колебания ЦД ($Pw2$, от 0.1 до 0.5 Гц), до просмотра значение $Pw2$ составляло в среднем $34 \pm 6\%$, во время просмотра $38 \pm 5\%$, после просмотра значение параметра увеличивалось и составляло в среднем $39 \pm 6\%$; одновременно снижался вклад сверх-низкочастотных колебаний ЦД в среднем на 2%. В сагитальной плоскости вклад разных частот колебаний ЦД во время просмотра видеоряда практически не изменялся.

При просмотре видеоряда в шлеме ВР были получены следующие изменения частотной составляющей спектра: фронтальные среднечастотные колебания ЦД уменьшились в среднем на 4%, одновременно возрастал вклад низкочастотных колебаний ЦД (в среднем на 2%). Сагитальные сверх- и низкочастотные колебания ЦД уменьшились во время просмотра видеоряда, одновременно возрастал вклад более высокочастотных колебаний (зона $Pw3$ и $Pw4$). После прекращения просмотра вклад более высокочастотных колебаний возвращался к исходному уровню, вклад низкочастотных колебаний ЦД оставался сниженным, однако увеличивался вклад сверхнизкочастотных колебаний ЦД в общую суммарную мощность спектра.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поддержание равновесия предполагает обработку трех типов информации: зрительной, сом-

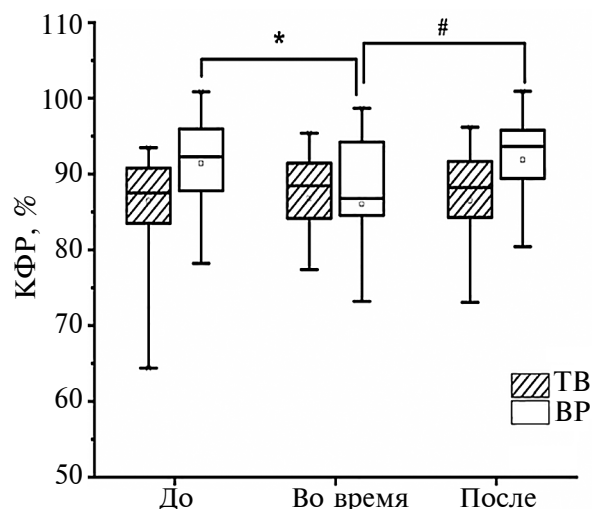


Рис. 4. Качество функции равновесия (КФР) испытуемых до, во время и после просмотра видеоряда. * — $p \leq 0.05$, достоверность различий. Остальные обозначения см. рис. 2.

тосенсорной и вестибулярной [30]. Как правило, системы виртуальной реальности могут приводить к сенсорным конфликтам [31], особенно когда визуально воспринимаемая информация отличается от вестибулярной информации (например, зрительное восприятие смещения, когда тело неподвижно) [32]. Основная цель представленного исследования состояла в том, чтобы проанализировать как изменяется стабильность позы

в результате использования технологии ВР при предъявлении изображения в шлеме ВР и с экрана телевизора. Мы показали, что как при просмотре видео на экране, так и в шлеме виртуальной реальности в сравнении с контрольными тестами (до просмотра) наблюдались изменения стабилметрических показателей участников исследования. Однако при просмотре участниками видеоряда с применением *HMD* наблюдалось более значимое смещение классических и векторных показателей статокинезиограммы. Аналогичные результаты были получены при изучении различий в постуральной устойчивости при тестировании в реальных и виртуальных средах. Так, было показано, что воздействие виртуальной среды изменяет постуральную устойчивость аналогично изменениям в пробе с закрытыми глазами [33]. В исследовании, с участием здоровых молодых людей, было продемонстрировано отрицательное влияние *HMD* на динамическое равновесие, связанное, как полагают авторы с развитием сенсомоторного конфликта [34]. Тем не менее, некоторые исследования не обнаружили изменения постуральной устойчивости, например, при спокойной стойке в шлеме ВР [35], или при игре в шлеме ВР по сравнению с демонстрацией игры на экране телевизора [36], что связано, возможно, с различными условиями погружения в ВР.

Большинство авторов считают, что просмотр видео в ВР оказывает больший эффект по сравнению с просмотром на экране дисплея на баланс человека, так как происходит погружение человека в среду (в нашем случае это движение, полет рядом с движущимся поездом), где визуальная информация дает мозгу команду о том, что в данный момент совершается движение, хотя тело человека неподвижно стоит в вертикальной стойке. Эта рассогласованность информации ведет к увеличению колебаний ЦД [37]. Постуральная нестабильность возникает, когда визуальные, проприоцептивные и вестибулярные сигналы не совпадают с ожидаемыми ощущениями человека [38]. Когда пользователи ВР испытывают ощущения собственного движения в отсутствие фактического физического движения, эти изменения в динамике окружающей среды приводят к изменениям в центральной нервной системе (ЦНС). Сенсорные конфликты вызывают постуральную нестабильность. Со временем ЦНС адаптируется к виртуальной среде, воспринимая динамику виртуальной среды как динамику реального мира, что влияет на контроль равновесия [17, 18]. Как только воздействие виртуальной среды завершается, и пользователи возвращаются к нормальным условиям реальной жизни, адаптированная ЦНС может неблагоприятно повлиять на способность поддерживать постуральную стабильность в их обычной среде [38].

В настоящем исследовании после просмотра видеоряда в шлеме ВР также не наблюдалось восстановление стабилметрических показателей, что говорит о том, что кратковременное пребывание в иммерсивной виртуальной среде даже с отсутствием динамической составляющей приводит к нарушению равновесия, хотя и кратковременному. Схожие данные получили *B. Cieřlik et al.*, они показали, что после сеанса ВР произошло увеличение исследуемых параметров смещения ЦД у пожилых женщин, и только через 2 мин все исследованные параметры вернулись к исходному уровню [39]. В работе были даны рекомендации о том, что после сеансов погружения в ВР необходим небольшой отдых в сидячем положении, для восстановления равновесия.

Наши результаты показали, что просмотр видео в шлеме ВР изменил визуальную обратную связь, что привело к более быстрому (более высокая средняя скорость смещения ЦД, ЛСС), вариабельному (увеличение среднеквадратичного отклонения ЦД, Q) и более регулируемому (большее отклонение ЦД, особенно во фронтальной плоскости, и увеличение площади статокинезиограммы) раскачиванию тела. В качестве динамических характеристик управления балансом принято рассматривать ЛСС и Q . В частности, было показано, что Q , характеризует постуральную нестабильность [40], а ЛСС рассматривается как более надежная величина, содержащая как пространственную, так и частотную информацию о смещении ЦД, а также отражает количество корректировок, выполняемых системой постурального контроля [41, 42]. В целом, большее смещение ЦД (большее Q) должно сопровождаться более быстрой регулировкой ЦД (более высокая ЛСС) для поддержания баланса, что и наблюдалось в нашем эксперименте. Изменение колебаний в сагиттальной плоскости было меньше, чем во фронтальной. Контроль равновесия во фронтальной и сагиттальной плоскостях производится скоординированной активацией различных мышц (соответственно бедра и голени) [43, 44], и обусловлен взаимодействием двух независимых постуральных подсистем, синергетическое действие которых соответствует задаче удержания равновесия. По-видимому, стабилизация в сагиттальной плоскости была связана со сложностью многоуровневой активной нервно-мышечной регуляцией, в то время как колебания ЦД во фронтальной плоскости не могло хорошо контролироваться с помощью аналогичных стратегий.

Проведенный нами спектральный анализ стабилографического сигнала может облегчить интерпретацию полученных результатов. При просмотре видео в шлеме ВР наблюдали значимое снижение доли полосы пропускания <0.10 Гц (связанной со зрительной системой). Во фронтальной плоскости снижение было компенсиро-

вано увеличением доли частот низкочастотного диапазона 0.10–0.39 Гц (вестибулярная система), а в сагиттальной плоскости компенсация происходила за счет смещения спектра в среднечастотный диапазон 0.39–1.56 Гц (мозжечок). Снижение доли сверхнизких частот описано для испытания с закрытыми глазами [45]. Можно предполагать, что уменьшение сверхнизких частот связано с изменением визуального восприятия, вызванного очками ВР. И для достижения постуральной стабильности ЦНС использует доступную сенсорную информацию для задействования вестибулярного аппарата и мозжечка. В общем, на твердой поверхности всем участникам удавалось сохранять равновесие при просмотре видео в шлеме ВР. На твердой поверхности система постурального контроля получает стабильные сенсорные сигналы от проприоцептивных сигналов для поддержания стабильности. Проприоцептивные сигналы дают референтное представление о положении тела в пространстве относительно опорной поверхности и позволяют испытуемому сохранять равновесие, даже при изменении зрительной информации, поскольку первичным сенсорным источником информации об ориентации тела в пространстве считается проприоцептивный [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании было показано, что у здоровых молодых людей возникают нарушения равновесия при просмотре видеоряда в шлеме виртуальной реальности, но не при просмотре этого видео на экране телевизора. Просмотр видеоряда в шлеме ВР оказывал большее влияние на стабильностные параметры в сторону увеличения постуральной неустойчивости. Во время просмотра видео с экрана ТВ и в шлеме ВР снижался вклад зрительной информации в поддержание постуральной устойчивости в сагиттальной плоскости, однако при просмотре с экрана ТВ при этом увеличивалась роль вестибулярной информации для регулирования позы, а при просмотре в ВР увеличивался вклад соматосенсорной информации и мозжечка, это может говорить о том, что виртуальная реальность требует подключения более осознанных корректирующих механизмов для стабилизации позы.

Можно полагать, что использование виртуальной иммерсивной среды может иметь большое значение в реабилитации, поскольку может помочь в оценке и улучшении равновесия в различных условиях, а также позволяет моделировать проблемные ситуации. Оценка статического и динамического равновесия обычно проводится в контролируемой среде с ограниченными стимулами, что не соответствует реальным жизненным ситуациям. Обеспечивая комбинацию визуаль-

ных и слуховых стимуляций, *HMD* может воссоздавать сцены повседневной жизни и, таким образом, может обеспечивать более точную оценку баланса.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань), протокол № 34 от 27.01.2022 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. М.Э. Балтин, А.А. Шульман, Т.В. Балтина — идея работы и планирование эксперимента, обсуждение результатов, написание и редактирование манускрипта. Л.М. Бикчентаева, С.О. Бикеева, А.Ф. Желтухина — проведение эксперимента, сбор и обработка экспериментальных данных. Л.М. Бикчентаева, М.Э. Балтин — статистический анализ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kari T., Kosa M. Acceptance and use of virtual reality games: an extension of HMSAM // *Virtual Reality*. 2023. V. 27. P. 1585.
2. Chang E., Kim H., Yoo B. Virtual reality sickness: A review of causes and measurements // *Int. J. Hum. Comput. Interact.* 2020. V. 36. № 17. P. 1658.
3. Tao G., Garrett B., Taverner T. et al. Immersive virtual reality health games: A narrative review of game design // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2021. V. 18. № 1. P. 31.
4. Zeng N., Pope Z., Lee J., Gao Z. Virtual reality exercise for anxiety and depression: A preliminary review of current research in an emerging field // *J. Clin. Med.* 2018. V. 7. № 3. P. 42.
5. Aygün C., Çakir-Atabek H. Alternative model for physical activity: Active video games lead to high physiological responses // *Res. Q. Exerc. Sport*. 2022. V. 93. № 3. P. 447.
6. Sapi M., Domján A., Fehérné Kiss A., Pintér S. Is Kinect training superior to conventional balance training for healthy older adults to improve postural control? // *Games Health J.* 2018. V. 8. № 1. P. 41.
7. Bacha J.M.R., Gomes G.C.V., de Freitas T.B. et al. Effects of Kinect adventures games versus conventional physical therapy on postural control in elderly people: A randomized controlled trial // *Games Health J.* 2017. V. 7. № 1. P. 24.

8. *Doré B., Gaudreault A., Everard G. et al.* Acceptability, feasibility, and effectiveness of immersive virtual technologies to promote exercise in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Sensors (Basel)*. 2023. V. 23. № 5. P. 2506.
9. *Lyu K., Globa A., Brambilla A., de Dear R.* An immersive multisensory virtual reality approach to the study of human-built environment interactions: Technical workflows // *MethodsX*. 2023. V. 11. P. 102279.
10. *Garrett B., Taverner T., Gromala D. et al.* Virtual reality clinical research promises and challenges // *JMIR Serious Games*. 2018. V. 6. № 4. P. e10839.
11. *Borrego A., Latorre J., Alcañiz M., Llorens R.* Embodiment and presence in virtual reality after stroke. A comparative study with healthy subjects // *Front. Neurol*. 2019. V. 10. P. 1061.
12. *Tossavainen T., Juhola M., Pyykkö I. et al.* Development of virtual reality stimuli for force platform posturography // *Int. J. Med. Inform.* 2003. V. 70. № 2–3. P. 277.
13. *Luo H., Wang X., Fan M. et al.* The effect of visual stimuli on stability and complexity of postural control // *Front. Neurol*. 2018. V. 9. P. 48.
14. *Oh H., Lee G.* Feasibility of full immersive virtual reality video game on balance and cybersickness of healthy adolescents // *Neurosci. Lett*. 2021. V. 760. P. 136063.
15. *Chang E., Kim H.T., Yoo B.* Virtual reality sickness: A review of causes and measurements // *Int. J. Hum. Comput. Interact.* 2020. V. 36. № 17. P. 1658.
16. *Pettijohn K.A., Geyer D., Gomez J. et al.* Postural instability and simulator seasickness // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2018. V. 89. № 7. P. 634.
17. *Bos J.E., Bles W., Groen E.L.* A theory on visually induced motion sickness // *Displays*. 2008. V. 29. P. 47.
18. *Nooij S.A.E., Pretto P., Oberfeld D. et al.* Vection is the main contributor to motion sickness induced by visual yaw rotation: Implications for conflict and eye movement theories // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 4. P. e0175305.
19. *Palmisano S., Allison R.S., Schira M.M.* Future challenges for vection research: definitions, functional significance, measures, and neural bases // *Front. Psychol*. 2015. V. 6. P. 193.
20. *Widdowson C., Becerra I., Merrill C. et al.* Assessing postural instability and cybersickness through linear and angular displacement // *Hum. Factors*. 2021. V. 63. № 2. P. 296.
21. *Dennison M.S., Wisti A.Z., D'Zmura M.* Use of physiological signals to predict cybersickness // *Displays*. 2016. V. 44. P. 42.
22. *Усачев В.И., Слива С.С., Беляев В.Е. и др.* Новая методология обработки стабилметрической информации и проблемы широкого внедрения ее в практику // *Известия ЮФУ. Технические науки*. 2006. Т. 11. С. 138.
23. *Доценко В.И., Усачев В.И., Морозова С.В., Скедина М.А.* Современные алгоритмы стабилметрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике // *Медицинский Совет*. 2017. Т. 8. С. 116.
24. *Błaszczyk J.W., Beck M.* Posturographic standards for optimal control of human standing posture // *J. Hum. Kinet*. 2023. V. 86. P. 7.
25. *Lin I.S., Lai D.M., Ding J.J. et al.* Reweighting of the sensory inputs for postural control in patients with cervical spondylotic myelopathy after surgery // *J. Neuroeng. Rehabil*. 2019. V. 16. № 1. P. 96.
26. *Дакинова М.В., Бикчентаева Л.М., Саченков О.А. и др.* Спектральный анализ стабильграфических сигналов методами Фурье и Гильберта–Хуанга / VIII Международная конференция по информационным технологиям и нанотехнологиям (ITNT). Самара, 23–27 мая 2022 г. // *IEEE Xplore*. doi: 10.1109/ITNT55410.2022.9848704
27. *Wodarski P.* Trend change analysis as a new tool to complement the evaluation of human body balance in the time and frequency domains // *J. Hum. Kinet*. 2023. V. 87. P. 51.
28. *Андреева И.Г., Гвоздева А.П., Боброва Е.В.* Постуральные ответы на движущиеся звуковые образы в зависимости от ведущей сенсорной модальности при ориентации в пространстве // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2019. Т. 105. № 2. С. 178.
29. *Кожина Г.В., Левик Ю.С., Попов А.К., Сметанин Б.Н.* Поддержание вертикальной позы на твердой податливой опорах при разных размерах объекта, обеспечивающего зрительную обратную связь // *Физиология человека*. 2022. Т. 48. № 1. С. 5.
30. *Mergner T., Schweigart G., Maurer C., Blumle A.* Human postural responses to motion of real and virtual visual environments under different support base conditions // *Exp. Brain Res*. 2005. V. 167. № 4. P. 535.
31. *Reed-Jones R.J., Vallis L.A., Reed-Jones J.G., Trick L.M.* The relationship between postural stability and virtual environment adaptation // *Neurosci. Lett*. 2008. V. 435. № 3. P. 204.
32. *Nishiike S., Okazaki S., Watanabe H. et al.* The effect of visual-vestibulosomatosensory conflict induced by virtual reality on postural stability in humans // *J. Med. Invest*. 2013. V. 60. № 3–4. P. 236.
33. *Michnik R., Jurkojć J., Wodarski P. et al.* The influence of the scenery and the amplitude of visual disturbances in the virtual reality on the maintaining the balance // *Arch. Budo*. 2014. V. 10. P. 133.
34. *Robert M.T., Ballaz L., Lemay M.* The effect of viewing a virtual environment through a head-mounted display on balance // *Gait Posture*. 2016. V. 48. P. 261.
35. *Chiarovano E., de Waele C., MacDougall H.G. et al.* Maintaining balance when looking at a virtual reality three-dimensional display of a field of moving dots

- or at a virtual reality scene // *Front. Neurol.* 2015. V. 6. P. 164.
36. Xu W., Liang H.N., Yu. Y. et al. Assessing the effects of a full-body motion-based exergame in virtual reality / *Proceedings of the Seventh International Symposium of Chinese CHI. Association for computing machinery, Xiamen, China, June 2019.* doi: 10.1145/3332169.3333574
 37. Urabe Y., Kazuki F., Keita H. et al. The application of balance exercise using virtual reality for rehabilitation // *Healthcare.* 2002. V. 10. № 4. P. 680.
 38. da Silva Marinho A., Terton U., Jones C. Cybersickness and postural stability of first time VR users playing VR videogames // *Appl. Ergon.* V. 101. P. 103698.
 39. Cieřlik B., Szczepańska-Gieracha J., Serweta-Pawlik A., Klajs K. Virtual therapeutic garden: A promising method supporting the treatment of depressive symptoms in late-life: A randomized pilot study // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 9. P. 1942.
 40. Raymakers J.A., Samson M.M., Verhaar H.J. The assessment of body sway and the choice of the stability parameter(s) // *Gait Posture.* 2005. V. 21. № 1. P. 48.
 41. Piirtola M., Era P. Force platform measurements as predictors of falls among older people – A review // *Gerontology.* 2006. V. 52. № 1. P. 1.
 42. Quijoux F., Nicolai A., Chairi I. et al. A review of center of pressure (COP) variables to quantify standing balance in elderly people: Algorithms and open-access code // *Physiol. Rep.* 2021. V. 9. P. 22. P. e15067.
 43. Warnica M.J., Weaver T.B., Prentice S.D., Laing A.C. The influence of ankle muscle activation on postural sway during quiet stance // *Gait Posture.* 2014. V. 39. № 4. P. 1115.
 44. Zhang Y., Kiemel T., Jeka J. The influence of sensory information on two-component coordination during quiet stance // *Gait Posture.* 2007. V. 26. № 2. P. 263.
 45. Chagdes J.R., Rietdyk S., Haddad J.M. et al. Multiple timescales in postural dynamics associated with vision and a secondary task are revealed by wavelet analysis // *Exp. Brain Res.* 2009. V. 197. № 3. P. 297.
 46. Hwang S., Agada P., Kiemel T., Jeka J.J. Dynamic reweighting of three modalities for sensor fusion // *PLoS One.* 2014. V. 31. № 9. P. e88132.
 5. Aygün C., Çakir-Atabek H. Alternative model for physical activity: Active video games lead to high physiological responses // *Res. Q. Exerc. Sport.* 2022. V. 93. № 3. P. 447.
 6. Sági M., Domján A., Fehérné Kiss A., Pintér S. Is Kinect training superior to conventional balance training for healthy older adults to improve postural control? // *Games Health J.* 2018. V. 8. № 1. P. 41.
 7. Bacha J.M.R., Gomes G.C.V., de Freitas T.B. et al. Effects of Kinect adventures games versus conventional physical therapy on postural control in elderly people: A randomized controlled trial // *Games Health J.* 2017. V. 7. № 1. P. 24.
 8. Doré B., Gaudreault A., Everard G. et al. Acceptability, feasibility, and effectiveness of immersive virtual technologies to promote exercise in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Sensors (Basel).* 2023. V. 23. № 5. P. 2506.
 9. Lyu K., Globa A., Brambilla A., de Dear R. An immersive multisensory virtual reality approach to the study of human-built environment interactions: Technical workflows // *MethodsX.* 2023. V. 11. P. 102279.
 10. Garrett B., Taverner T., Gromala D. et al. Virtual reality clinical research promises and challenges // *JMIR Serious Games.* 2018. V. 6. № 4. P. e10839.
 11. Borrego A., Latorre J., Alcañiz M., Llorens R. Embodiment and presence in virtual reality after stroke. A comparative study with healthy subjects // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 1061.
 12. Tossavainen T., Juhola M., Pyykkö I. et al. Development of virtual reality stimuli for force platform posturography // *Int. J. Med. Inform.* 2003. V. 70. № 2–3. P. 277.
 13. Luo H., Wang X., Fan M. et al. The effect of visual stimuli on stability and complexity of postural control // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 48.
 14. Oh H., Lee G. Feasibility of full immersive virtual reality video game on balance and cybersickness of healthy adolescents // *Neurosci. Lett.* 2021. V. 760. P. 136063.
 15. Chang E., Kim H.T., Yoo B. Virtual reality sickness: A review of causes and measurements // *Int. J. Hum. Comput. Interact.* 2020. V. 36. № 17. P. 1658.
 16. Pettijohn K.A., Geyer D., Gomez J. et al. Postural instability and simulator seasickness // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2018. V. 89. № 7. P. 634.
 17. Bos J.E., Bles W., Groen E.L. A theory on visually induced motion sickness // *Displays.* 2008. V. 29. P. 47.
 18. Nooij S.A.E., Pretto P., Oberfeld D. et al. Vection is the main contributor to motion sickness induced by visual yaw rotation: Implications for conflict and eye movement theories // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 4. P. e0175305.
 19. Palmisano S., Allison R.S., Schira M.M. Future challenges for vection research: definitions,

REFERENCES

1. Kari T., Kosa M. Acceptance and use of virtual reality games: an extension of HMSAM // *Virtual Reality.* 2023. V. 27. P. 1585.
2. Chang E., Kim H., Yoo B. Virtual reality sickness: A review of causes and measurements // *Int. J. Hum. Comput. Interact.* 2020. V. 36. № 17. P. 1658.
3. Tao G., Garrett B., Taverner T. et al. Immersive virtual reality health games: A narrative review of game design // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2021. V. 18. № 1. P. 31.
4. Zeng N., Pope Z., Lee J., Gao Z. Virtual reality exercise for anxiety and depression: A preliminary review of

- functional significance, measures, and neural bases // *Front. Psychol.* 2015. V. 6. P. 193.
20. *Widdowson C., Becerra I., Merrill C. et al.* Assessing postural instability and cybersickness through linear and angular displacement // *Hum. Factors.* 2021. V. 63. № 2. P. 296.
 21. *Dennison M.S., Wisti A.Z., D'Zmura M.* Use of physiological signals to predict cybersickness // *Displays.* 2016. V. 44. P. 42.
 22. *Usachev V.I., Sliva S.S., Belyaev V.E. et al.* [Novaya metodologiya obrabotki stabilometricheskoi informatsii i problemi shirokogo vnedreniya yee v praktiku] // *Izvestiya TRTU.* 2006. V. 11. P. 138.
 23. *Dotsenko V.I., Usachev V.I., Morozova S.V., Skedina M.A.* Modern algorithms of postural disturbances in clinical practice // *Meditsinskiy Sovet – Medical Council.* 2017. V. 8. P. 116.
 24. *Błaszczyk J.W., Beck M.* Posturographic standards for optimal control of human standing posture // *J. Hum. Kinet.* 2023. V. 86. P. 7.
 25. *Lin I.S., Lai D.M., Ding J.J. et al.* Reweighting of the sensory inputs for postural control in patients with cervical spondylotic myelopathy after surgery // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. P. 96.
 26. *Dakinova M.V., Bikhentaeva L.M., Tagirova I.S. et al.* Spectral analysis of stabilographic signals by Fourier and Hilbert–Huang methods / VIII International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT), Samara, 23-27 May, 2022 // *IEEE Xplore.* doi: 10.1109/ITNT55410.2022.9848704
 27. *Wodarski P.* Trend change analysis as a new tool to complement the evaluation of human body balance in the time and frequency domains // *J. Hum. Kinet.* 2023. V. 87. P. 51.
 28. *Andreeva I.G., Gvozdeva A.P., Bobrova E.V.* [Postural responses on moving sound images depending on the dominant sensory modality in case of spatial orientation] // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenov.* 2019. V. 105. № 2. P. 178.
 29. *Kozhina G.V., Levik Yu.S., Popov A.K., Smetanin B.N.* Maintaining an upright posture with different sizes of the object providing visual feedback on rigid and compliant supports // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 1. P. 1.
 30. *Mergner T., Schweigart G., Maurer C., Blumle A.* Human postural responses to motion of real and virtual visual environments under different support base conditions // *Exp. Brain Res.* 2005. V. 167. № 4. P. 535.
 31. *Reed-Jones R.J., Vallis L.A., Reed-Jones J.G., Trick L.M.* The relationship between postural stability and virtual environment adaptation // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 435. № 3. P. 204.
 32. *Nishiike S., Okazaki S., Watanabe H. et al.* The effect of visual-vestibulosomatosensory conflict induced by virtual reality on postural stability in humans // *J. Med. Invest.* 2013. V. 60. № 3–4. P. 236.
 33. *Michnik R., Jurkojc J., Wodarski P. et al.* The influence of the scenery and the amplitude of visual disturbances in the virtual reality on the maintaining the balance // *Arch. Budo.* 2014. V. 10. P. 133.
 34. *Robert M.T., Ballaz L., Lemay M.* The effect of viewing a virtual environment through a head-mounted display on balance // *Gait Posture.* 2016. V. 48. P. 261.
 35. *Chiarovano E., de Waele C., MacDougall H.G. et al.* Maintaining balance when looking at a virtual reality three-dimensional display of a field of moving dots or at a virtual reality scene // *Front. Neurol.* 2015. V. 6. P. 164.
 36. *Xu W., Liang H.N., Yu. Y. et al.* Assessing the effects of a full-body motion-based exergame in virtual reality / *Proceedings of the Seventh International Symposium of Chinese CHI. Association for Computing Machinery, Xiamen, China, June 2019.* Doi: 10.1145/3332169.3333574
 37. *Urabe Y., Kazuki F., Keita H. et al.* The application of balance exercise using virtual reality for rehabilitation // *Healthcare.* 2002. V. 10. № 4. P. 680.
 38. *da Silva Marinho A., Terton U., Jones C.* Cybersickness and postural stability of first time VR users playing VR videogames // *Appl. Ergon.* V. 101. P. 103698.
 39. *Cieřlik B., Szczepańska-Gieracha J., Serweta-Pawlik A., Klajs K.* Virtual therapeutic garden: A promising method supporting the treatment of depressive symptoms in late-life: A randomized pilot study // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 9. P. 1942.
 40. *Raymakers J.A., Samson M.M., Verhaar H.J.* The assessment of body sway and the choice of the stability parameter(s) // *Gait Posture.* 2005. V. 21. № 1. P. 48.
 41. *Piirtola M., Era P.* Force platform measurements as predictors of falls among older people – a review // *Gerontology.* 2006. V. 52. № 1. P. 1.
 42. *Quijoux F., Nicolai A., Chairi I. et al.* A review of center of pressure (COP) variables to quantify standing balance in elderly people: Algorithms and open-access code // *Physiol. Rep.* 2021. V. 9. P. 22. P. e15067.
 43. *Warnica M.J., Weaver T.B., Prentice S.D., Laing A.C.* The influence of ankle muscle activation on postural sway during quiet stance // *Gait Posture.* 2014. V. 39. № 4. P. 1115.
 44. *Zhang Y., Kiemel T., Jeka J.* The influence of sensory information on two-component coordination during quiet stance // *Gait Posture.* 2007. V. 26. № 2. P. 263.
 45. *Chagdes J.R., Rietdyk S., Haddad J.M. et al.* Multiple timescales in postural dynamics associated with vision and a secondary task are revealed by wavelet analysis // *Exp. Brain Res.* 2009. V. 197. № 3. P. 297.
 46. *Hwang S., Agada P., Kiemel T., Jeka J.J.* Dynamic reweighting of three modalities for sensor fusion // *PLoS One.* 2014. V. 31. № 9. P. e88132.

To Evaluate the Impact of Watching a Video Sequence in a Virtual Reality Helmet and on a TV Screen on a Person's Postural Stability

**L. M. Bikchentaeva^a, A. A. Shulman^{a, *}, M. E. Baltin^{a, b}, S. O. Bikeeva^a,
A. F. Zheltukhina^a, T. V. Baltina^a**

^aInstitute of Fundamental Biology and Medicine of KFU, Kazan, Russia

^bVolga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism, Kazan, Russia

**E-mail: ani_07@mail.ru*

The paper presents an analysis of changes in postural stability when a person is presented with a video sequence in a virtual reality helmet and from a TV screen. Postural stability was assessed using a computer stabilometer complex. Changes in the stabilometric indicators compared with control tests (before viewing) were shown for both cases (watching videos on the screen and in a virtual reality helmet). Besides, viewing a video sequence in a virtual reality helmet had a greater impact on the instability. While watching a video from a TV screen and in a virtual reality helmet, the contribution of visual information to maintaining balance in the sagittal plane decreased. However, while watching from the TV screen, the contribution of vestibular information for posture control increased. When viewed with virtual reality helmet, the contribution of somatosensory information and the cerebellum increased. The results may suggest that virtual reality requires more conscious corrective mechanisms to stabilize posture.

Keywords: postural stability, stabilography, pressure center, virtual reality.

УДК 612.822.3+612.825.54

МЕДЛЕННЫЕ НЕГАТИВНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ПРЕДСТИМУЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

© 2024 г. М. В. Славущая^{1, 2, *}, И. С. Лебедева², А. А. Федотова¹,
Д. В. Тихонов², В. Г. Каледа²

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

²ФГБНУ "Центр психического здоровья", Москва, Россия

*E-mail: mvslav@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.11.2023 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 15.01.2024 г.

Поведенческие данные (число и характер ошибочных ответов, ЛП саккад на "Go" стимул) свидетельствуют о существенном снижении эффективности выполнения задания у больных с первым эпизодом шизофрении, по сравнению со здоровыми испытуемыми. При этом в группе больных показано увеличение амплитуды компонентов медленной негативности (МНП1, 2, 3) в односекундном предстимульном интервале, что может отражать компенсаторное усиление активации корковых сетей предиктивного внимания и проактивного торможения для повышения эффективности ответной реакции. Межгрупповые различия в топографии пиков компонентов МНП1 и 2 позволяют предположить "дезорганизацию" кортикальных сетей когнитивного контроля левого полушария на ранней стадии шизофрении. Предполагается, что компоненты МНП1, МНП2 и МНП3 могут рассматриваться как потенциально значимые для клиники маркеры нарушений когнитивного контроля при шизофрении.

Ключевые слова: когнитивный контроль, внимание, торможение, саккада, медленные негативные потенциалы, парадигма "Go/NoGo delay".

DOI: 10.31857/S0131164624030029, **EDN:** BVAROQ

Актуальной проблемой современной нейронауки является изучение структурно-функциональных механизмов когнитивной регуляции преднастройки к действию, которые обеспечивают активацию нейрофизиологических процессов перцептивной и моторной готовности и необходимы для адаптации к постоянным и быстрым изменениям в окружающем мире.

Одной из возможностей для исследования нейробиологических механизмов опережающих процессов пространственного внимания, выбора сигнального значения стимула, а также формирования готовности к ответной реакции, может служить анализ усредненных медленных волн электрической активности мозга в период ожидания императивного стимула [1–7].

В биологической психиатрии аномалии медленных усредненных волн были неоднократно зарегистрированы при таком заболевании как шизофрения [8–10]. Более того, нарушения опережающих процессов внимания и детекции рас-

сматривают как один из ключевых механизмов искажений сенсорного восприятия и снижения эффективности деятельности, описываемых при этой нозологии, которые ассоциируют с дисфункцией префронтальной коры и дезорганизацией фронто-париетальных сетей мозга [11–13].

Несмотря на большое число исследований, нейрональные механизмы упреждающей подготовки к ответному действию и их нарушения при шизофрении все еще остаются недостаточно изученными.

Информативной моделью для исследования этой проблемы может служить саккадическая парадигма "Go/NoGo delay", особенностью которой является длительная межстимульная пауза (delay – период) между сигнальными и целевыми стимулами, что позволяет изучить медленные волны в предстимульном периоде в процессе подготовки к двигательному (Go) и/или тормозному (NoGo) ответу. Именно нарушение произвольных саккадических движений глаз и ослабление про-

цессов торможения и фиксации глаз являются характерными чертами заболеваний шизофренического спектра [14, 15].

Цель настоящей работы — изучить параметры и топографию медленных негативных потенциалов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в период ожидания целевого стимула в саккадической парадигме "Go/NoGo delay" как возможных маркеров нарушения когнитивного контроля "преднастройки" к действию у больных с первым эпизодом шизофрении.

Как ожидается, выявленные ЭЭГ-паттерны могут, в перспективе, стать основой для дискриминации маркеров нарушения когнитивного контроля, что может быть значимым также в практическом аспекте как диагностический и прогностический нейрофизиологический инструментарий.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 20 больных шизофренией (F20, МКБ-10), в возрасте 21.8 ± 1.8 года, и 19 здоровых испытуемых в возрасте 21.3 ± 1.2 года мужского пола.

Критериями исключения были наличие в анамнезе тяжелых соматических и неврологических заболеваний, алкогольной или наркотической зависимости, леворукость. Все участники имели нормальное или скорректированное зрение.

Больные (с первым приступом шизофрении) проходили лечение в клинике ФГБНУ НЦПЗ (г. Москва), терапия назначалась пациентам индивидуально с использованием нейролептиков, антихолинэргических агентов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и анксиолитических средств. Нейрофизиологическое обследование проводили на этапе становления ремиссии (перед выпиской из клиники).

Оборудование. ЭЭГ регистрировали на аппаратно-программном комплексе NVX-52 (Россия) монополярно от 25 отведений ($FP_{1,2}$, $F_{7,8}$, $F_{3,4}$, F_z , $FC_{3,4}$, FC_z , $C_{3,4}$, C_z , $T_{3,4}$, $T_{5,6}$, $CP_{3,4}$, CP_z , $P_{3,4}$, P_z , $O_{1,2}$) с помощью фиксирующей шапочки "MCScap-E" по схеме 10–10, модифицированной для 32 электродов. В качестве референтного отведения использовали объединенный ушной электрод. Горизонтальные движения глаз регистрировали биполярно с помощью электроокулограммы (ЭОГ). Чашечковые неполяризующиеся электроды диаметром 10 мм располагали у наружного края правой и левой глазниц. Сопротивление под электродами не превышало 5 кОм. Частота оцифровки сигналов равнялась 512 Гц; фильтр верхних частот 70 Гц, постоянная времени для регистрации ЭЭГ — 1 с, а для регистрации ЭОГ — 0.05 с.

Процедура. Во время исследования субъект находился в затемненной комнате, сидя в кресле с подголовником. Зрительные стимулы в виде кружков или крестиков белого цвета (диаметр 0.2 угл. град) предъявляли на темном экране монитора, расположенного в 60 см от глаз испытуемого.

В исследовании применяли модифицированный вариант парадигмы "Go/NoGo" — "Go/NoGo delay" [16]. Использовали три типа зрительных стимулов — фиксационный в центре экрана (ЦФС), и два периферических стимула на расстоянии 7 угл. град слева или справа от ЦФС по горизонтали — сигнальный (СС) и целевой (ЦС). СС сигнализировал о локализации ЦС, который включался через 2.8–3 мс после выключения СС (межстимульный интервал или *delay*-период) и указывал на характер ответа. Временная последовательность событий в экспериментальной схеме представлена на рис. 1.

Каждому участнику в неопределенном порядке с вероятностью 50% предъявляли два типа целевых стимулов — пусковой ("Go"), на который следовало совершить саккаду, или тормозный ("NoGo"), на который взор переводить не следовало. Подобная модификация парадигмы "Go/NoGo delay" минимизирует возможность формирования у испытуемого установки на производство саккады или ее торможение в зависимости от вероятности предъявления целевых или тормозных стимулов.

Применяли метод контрбалансировки целевых стимулов — у половины участников пусковым стимулом был крестик, а тормозным кружок, а у второй половины участников, наоборот, кружок был пусковым стимулом, а крестик — тормозным.

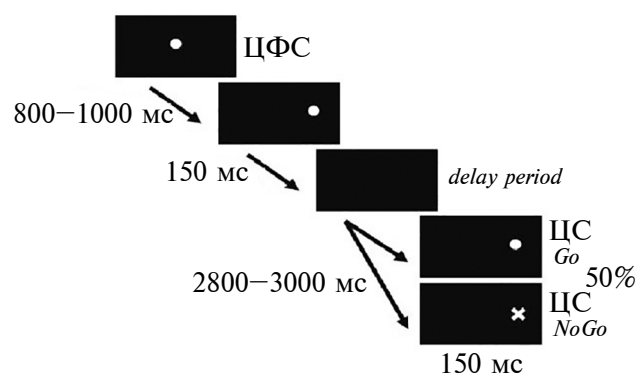


Рис. 1. Экспериментальная схема "Go/NoGo delay". ЦФС — центральный фиксационный стимул, СС — сигнальный стимул, ЦС — целевые стимулы ("Go" или "NoGo").

Испытуемым давали инструкцию: "Фиксируйте взгляд на центральном стимуле. При включении первого периферического стимула продолжайте удерживать взгляд в центре экрана. При появлении второго периферического стимула с крестиком (кружком) Вы должны как можно быстрее перевести на него взгляд. Если второй стимул будет кружком (крестиком) Вам следует продолжать удерживать взгляд в центре экрана".

После движения глаз испытуемые произвольно возвращали взгляд в центр экрана. Интервал между последующими реализациями стимулов составлял 2–3 с. Периферические зрительные стимулы различного сигнального значения предъявляли с равной вероятностью в левом или правом зрительном полуполе. Каждому участнику предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение обследования. Количество стимулов зависело от скорости зрительного утомления субъекта. Стимулы предъявляли блоками по 50 в каждом. Между блоками стимулов испытуемым и больным предоставляли возможность отдыха. Эксперименту предшествовало обучение не совершать саккады на тормозный стимул, в течение которого предъявляли от 1 до 3 стимульных блоков.

Анализ данных. Планирование и управление экспериментом, сбор и первичный анализ данных проводили средствами комплексной электрофизиологической лаборатории *CONAN-NVX* (Россия). Поиск саккад, вычисление величины их латентного периода (ЛП), усреднение ЭЭГ-записей и их анализ осуществляли автоматически с помощью системы *CONAN-m*, включающей специализированный программный блок *ERP*, и оригинальных компьютерных программ *SACCADE SEACH* и *CONAN GLEW*. Начало саккады определяли как момент первой из трех последовательных точек отклонения кривой ЭОГ от нулевой линии.

Для более четкого выявления компонентов усредненных ЭЭГ-потенциалов использовали выборочный способ усреднения [17]. Для усреднения использовали только те записи ЭЭГ, в которых величина ЛП саккады на пусковые "Go" стимулы варьировала в узком диапазоне (± 20 –30 мс у здоровых испытуемых и ± 30 –50 мс у больных) от среднего значения или главной моды в распределении ЛП саккадических ответов. Подобный метод усреднения необходим из-за широкого диапазона колебаний величины ЛП саккад (у здоровых испытуемых — от 85 до 600 мс, у больных — от 85 до 800 мс) и дает возможность выделять компоненты *ERP* при оптимальном для каждого субъекта уровне внимания и функционального состояния. Для усреднения выбирали записи ЭЭГ, не содержащие артефактов в эпохе анализа. В интервале *delay*-периода дополнительно при-

меняли программный метод локального удаления артефактов от морганий. В зависимости от испытуемого число записей ЭЭГ, удовлетворяющих выбранным критериям усреднения, колебалось от 25 до 30. При предъявлении тормозных "NoGo" стимулов записи ЭЭГ для усреднения выбирали произвольно в каждом из последовательных экспериментальных блоков в количестве равном числу записей в "Go" усреднении.

Медленные потенциалы выделяли с помощью метода обратного усреднения ЭЭГ от момента предъявления целевого зрительного стимула с дополнительной фильтрацией усредненных записей ЭЭГ с верхней частотной границей 5 Гц. Интервал усреднения составлял 2000 мс: 1000 мс до включения ЦС и 1000 мс после. Нулевая линия устанавливалась на отрезке в 900 мс до включения ЦС.

В каждом отведении ЭЭГ автоматически измеряли значения амплитуды и латентности максимального пика медленного негативного потенциала (МНП) в трех интервалах предстимульного периода: от 1000 до 600, от 600 до 200 и от 200 до 0 мс (включение целевого стимула). Амплитуду потенциала измеряли от нулевой линии.

Для более четкого выделения медленных волн, анализа их длительности и пространственно-временной динамики распределения их фокусов по коре использовали метод ЭЭГ-картирования амплитуды компонента с шагом 32 мс. Критерием наличия фокуса потенциала определенного знака в конкретном усреднении ЭЭГ служила интенсивность его окраски, равная или превышающая уровень в 25% от минимального значения по цветовой шкале амплитуды вызванных потенциалов (ВП) для конкретного усреднения. У каждого испытуемого визуально оценивали "паттерн" представленности фокусов медленных потенциалов в отведениях ЭЭГ и направленность смены их локализации в период развития потенциала (*top-down*, *bottom-up* или др.)

По данным компьютерного анализа сравнивали средние значения амплитуды и латентности максимальных пиков компонентов МНП для группы здоровых и больных. В связи с большими индивидуальными различиями в локализации пиков компонентов МНП проводили межгрупповое сравнение долей общего числа максимальных пиков компонентов в передних фронто-центральных отведениях (F_3 , F_4 , F_z , FC_3 , FC_4 , FC_z , C_3 , C_4 , C_z) и в задних центрально-теменно-затылочных (CP_3 , CP_4 , CP_z , P_3 , P_4 , P_z , O_1 и O_2).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ *MS Excel* и *STADIA 8.0*. Достоверность различий средних значений величины ЛП саккады и числа ошибочных саккадических ответов вычисляли с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Вилкоксона

(И). Для оценки межгрупповых различий в параметрах медленных волн использовали двухфакторный дисперсионный анализ для модели фиксированных факторных эффектов с повторными измерениями. Первый фактор — группа (2 уровня — больные и здоровые), второй вспомогательный фактор — отведение (19 уровней). Анализ проводили отдельно для четырех сочетаний: "условие" (2 уровня — "Go" или "NoGo") и "латеральность" (2 уровня — стимул слева или справа). В случае значимого эффекта проводили апостериорное сравнение средних значений амплитуды и латентности пика с помощью критерия Стьюдента (t). Для коррекции множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Различия в частотах событий оценивали по Z -критерию согласия частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поведенческие данные. Анализ поведенческих данных показал увеличение числа ошибочных ответов у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми. В обеих группах число ошибок, а также величина ЛП саккады не зависели от расположения стимула и направления саккады, поэтому их значения усреднялись. Встречались 2 типа ошибок: "ложная тревога" в виде саккад на "NoGo" стимулы ($24.8 \pm 6\%$ у больных и $6.9 \pm 3\%$ случаев у здоровых испытуемых, $Z = 3.66$, $p = 0.0002$) и ошибки пропуска "Go" стимула ($40.3 \pm 8\%$ у больных и $7.2 \pm 3\%$ случаев у здоровых испытуемых, $Z = 5.67$, $p = 1.46 \times 10^{-8}$). У больных показано

также увеличение средней величины ЛП саккад на включение "Go" стимула, по сравнению со здоровыми испытуемыми (465 ± 95 мс и 421 ± 84 , соответственно, $W = 1146$, $p = 0.0003$).

ЭЭГ-данные. Анализ усреднений ЭЭГ показал, что у всех здоровых испытуемых и больных с первым эпизодом шизофрении в предстимульном односекундном интервале *delay*-периода выделяется комплекс медленных негативных и позитивных потенциалов, последовательно сменяющих друг друга (рис. 2, А). Независимо от группы "паттерн" медленных потенциалов имел большую индивидуальную вариабельность. У большинства субъектов медленная предстимульная негативность состояла из трех компонентов длительностью от 180 до 500 мс. Ранний медленный негативный потенциал (МНП1) возникал в начале предстимульного интервала за 900–700 мс до включения ЦС, второй компонент МНП2 развивался во второй половине предстимульного интервала за 600–400 мс до ЦС. У 10 здоровых испытуемых и 16 больных выделялась также третья волна медленной опережающей негативности (МНП3), которая возникала за 200–100 мс до включения ЦС и переходила в негативные компоненты ВП на включение ЦС. При этом у 5 здоровых испытуемых и 10 больных волна МНП3 развивалась как продолжение волны МНП2.

Параметры компонентов МНП1, 2 и 3 представлены в табл. 1 и 2. В обеих группах независимо от сигнального значения стимулов не было обнаружено латеральных различий в параметрах компонентов МНП, и их значения для стимулов слева и справа объединяли.

Таблица 1. Параметры компонентов 1, 2 и 3 медленной предстимульной негативности в "Go" и "NoGo" условиях у больных с первым приступом шизофрении и у психически здоровых испытуемых, ($M \pm m$)

Компоненты МНП	Больные				Здоровые			
	А		ПЛ		А		ПЛ	
	Go	NoGo	Go	NoGo	Go	NoGo	Go	NoGo
МНП1	9.6 ± 0.9	10.5 ± 1.1	856 ± 18	867 ± 18	6.2 ± 0.4	5.8 ± 0.5	897 ± 17	875 ± 15
МНП2	11.3 ± 1.3	9.6 ± 1.0	486 ± 22	498 ± 18	6.2 ± 0.5	5.6 ± 0.4	512 ± 18	513 ± 17
МНП3	13.1 ± 1.2	13.0 ± 1.4	114 ± 15	114 ± 20	8.1 ± 0.6	7.7 ± 0.4	114 ± 14	114 ± 19

Примечание: А — амплитуда компонентов медленной предстимульной негативности в мкВ, ПЛ — латентность пиков компонентов медленной предстимульной негативности в мс.

Таблица 2. Длительность компонентов 1, 2 и 3 медленной предстимульной негативности в "Go" и "NoGo" условиях у больных с первым приступом шизофрении и у психически здоровых испытуемых, ($M \pm m$)

Компоненты МНП	Больные шизофренией		Контроль	
	Go	NoGo	Go	NoGo
МНП1	260 ± 16	276 ± 21	279 ± 15	244 ± 17
МНП2	328 ± 22	315 ± 37	323 ± 21	307 ± 26
МНП3	$151 \pm 11^{\#}$	$148 \pm 12^{**}$	$179 \pm 12^{\#}$	$199 \pm 12^{**}$

Примечание: величины представлены в мс, ** — вероятность достоверности межгрупповых различий средних значений $p = 0.001$, # — вероятность достоверности различий на уровне тенденции $p = 0.089$.

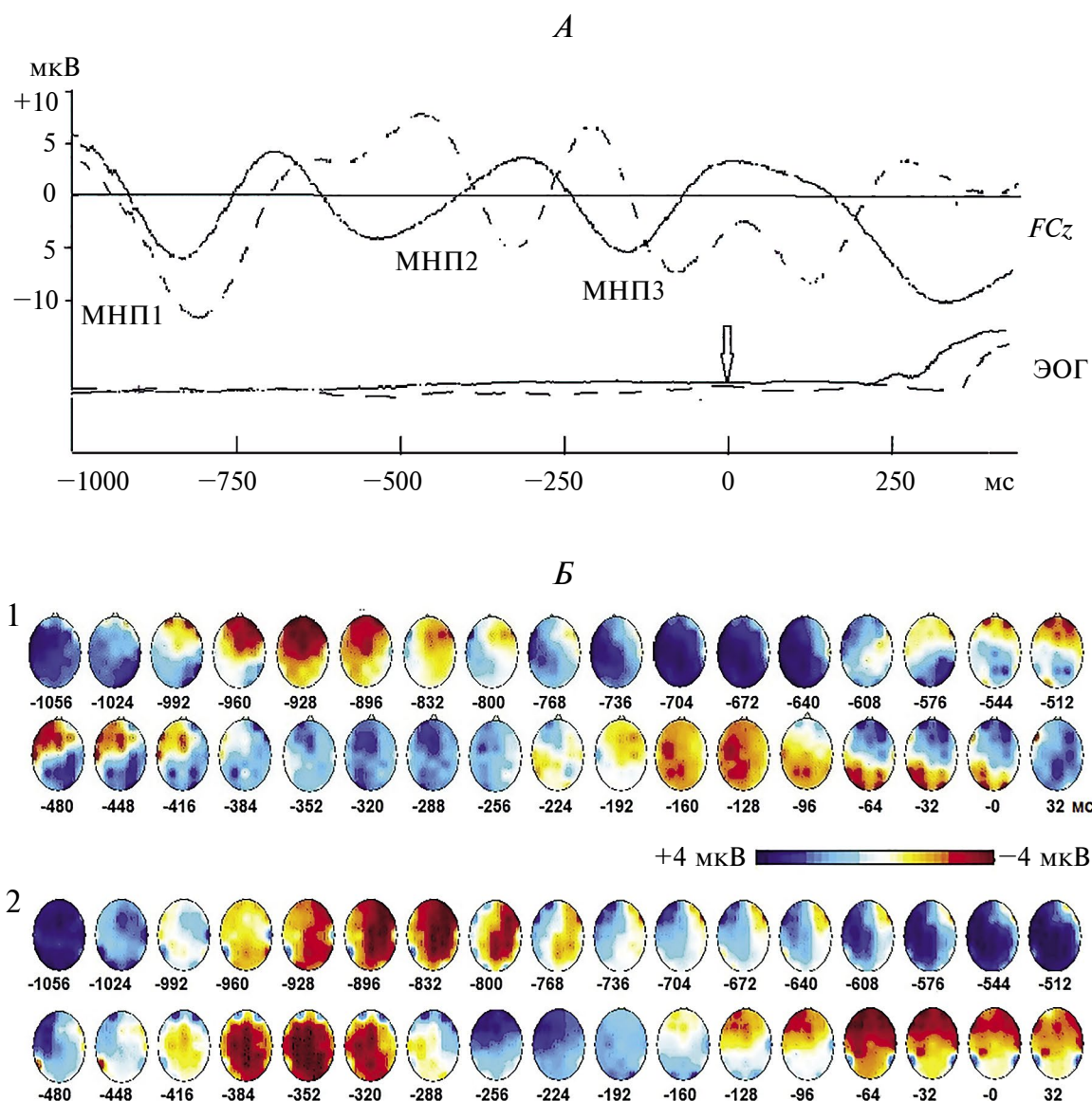


Рис. 2. Медленные усредненные потенциалы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в предстимульном периоде (–1056 мс) саккады влево (А) и фрагменты ЭЭГ картирования их амплитуды в группе здоровых испытуемых и в группе больных с первым эпизодом шизофрении (Б).

А — усреднение ЭЭГ у здоровых испытуемых (сплошная линия, $n = 279$) и больных (пунктирная линия, $n = 281$). Стрелка обозначает включение целевых стимулов (ЦС) (триггер усреднения, 0 мс). Б — фрагмент ЭЭГ картирования амплитуды медленных потенциалов в предстимульном интервале в группе нормы (1) и в группе больных (2). Шаг картирования 32 мс. 1 — красные фокусы в интервале от –992 до 800 мс — компонент МНП1, от –608 до –384 — компонент МНП 2, от –224 до 0 мс — компонент МНП3. 2 — красные фокусы в интервале от –960 до –608 мс — компонент МНП1, от –448 до –288 — компонент МНП 2, от –128 до 0 — компонент МНП3.

Длительность компонентов МНП 1 и 2 не различалась в группах здоровых и больных, тогда как компонент МНП3 у здоровых испытуемых был более длительный, чем у больных. Однако достоверные различия выявлены только в тормозных условиях ($t = 3.042$, $p = 0.0048$), а в "Go" условиях различия были на уровне тенденции ($t = 1.72$, $p = 0.089$).

Дисперсионный анализ выявил влияние фактора "группа" на амплитуду всех трех компонентов волны МНП. В группе больных их амплитуда была больше, чем в группе нормы, как в "Go", так и в "NoGo" условиях: ("Go" условия, стимулы слева: МНП1 – $F[2, 24] = 15.83$, $p = 3.34 \times 10^{-11}$; МНП2 – $F[2, 24] = 2.34$, $p = 0.018$; МНП3 – $F[2, 24] = 29.01$, $p = 1.29 \times 10^{-13}$; "Go" условия, сти-

мулы справа: МНП1 – $F[2, 24] = 46,6, p = 4.7 \times 10^{-16}$; МНП2 – $F[2, 24] = 94.03, p = 9.4 \times 10^{-19}$; МНП3 – $F[2, 24] = 23.49, p = 5.6 \times 10^{-13}$; "NoGo" условия, стимулы слева: МНП1 – $F[2, 24] = 15.8, p = 3.3 \times 10^{-11}$, МНП2 – $F[2, 24] = 38.69, p = 2.5 \times 10^{-15}$; МНП3 – $F[2, 24] = 29.01, p = 1.28 \times 10^{-13}$; "NoGo" условия, стимулы справа: МНП1 – $F[2, 24] = 46.58, p = 4.7 \times 10^{-16}$; МНП2 – $F[2, 24] = 29.15, p = 4.96 \times 10^{-14}$; МНП3 – $F[2, 24] = 10.23, p = 5.5 \times 10^{-9}$).

Независимо от группы не было обнаружено влияния сигнального значения стимула на параметры компонентов медленной негативности ($p > 0.05$).

Пики компонента МНП1 располагались в различных отведениях ЭЭГ в зависимости от группы. У здоровых испытуемых они преобладали во фронто-центральных отведениях независимо от пространственного расположения ЦС (в 22 случаях из 32, $Z = -3.25, p = 0.0012$ в "Go" условиях и в 25 случаях из 32, $Z = -4.75, p = 2.068 \times 10^{-6}$ в "NoGo" условиях). В группе больных пики МНП1 преобладали во фронто-центральных отведениях только для стимулов слева (12 против 5, $Z = -2.7, p = 0.006$), тогда как перед стимулами справа пики компонента МНП1 располагались диффузно как во фронто-центральных, так и в центральных и теменно-височно-затылочных отведениях ($p > 0.05$).

Пики компонента МНП2 у здоровых испытуемых также преобладали во фронто-центральных отведениях (в "Go" условиях: 23 случая из 31, $Z = -4.064, p = 4.87 \times 10^{-5}$; в "NoGo" условиях: 22 случая из 32, $Z = -3.25, p = 0.001$). В группе больных преобладание пиков МНП2 во фронто-центральных зонах также как и для МНП1 было обнаружено только в "Go" условиях для ЦС слева (12 случаев из 17, $Z = -2.7, p = 0.006$). В остальных условиях выявлено диффузное расположение пиков компонента МНП 2 в различных отведениях в зависимости от субъекта ($p > 0.05$).

Для компонента МНП3 показан противоположный характер топографии пиков в зависимости от группы: в группе нормы они преобладали в теменно-затылочных отведениях (в "Go" условиях в 19 случаев из 24 ($Z = -4.33, p = 1.5 \times 10^{-5}$) и в 20 случаев из 24 в "NoGo" условиях ($Z = -4.9, p = 9.4 \times 10^{-7}$), а в группе больных – во фронто-центральных отведениях (24 случая из 38, $Z = -2.524, p = 0.012$ в "Go" условиях и 23 случая из 36, $Z = -2.593, p = 0.009$ в "NoGo" условиях).

Динамическое картирование амплитуды медленной негативности показало генерализованную локализацию их фокусов одновременно в нескольких отведениях ЭЭГ для всех компонентов МНП независимо от группы (рис. 2, Б). При развитии потенциалов мог наблюдаться переход их фокусов из латеральных отведений одного полушария в другое, а также из передних фронт-

то-центральных отведений в задние теменно-височно-затылочные или наоборот. У большинства субъектов наблюдалась диффузная представленность фокусов внутри одного или обоих полушарий с захватом одного или нескольких медиальных отведений (Fz, FCz, Cz, CPz и Pz). Независимо от группы закономерной направленности смены фокусов внутри или между полушариями при развитии медленных волн обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, анализ поведенческих и ЭЭГ-данных выявил определенные различия между больными с первым приступом шизофрении и здоровыми испытуемыми.

Показано, что эффективность выполнения задачи у больных была существенно снижена, по сравнению со здоровыми испытуемыми, что проявлялось в увеличении числа ошибочных ответов и величины ЛП саккад на "Go" стимул. Эти факты согласуются с представлениями о нарушении исполнительных (регуляторных) функций, включающих процессы внимания, принятия решения и произвольного торможения, на ранней стадии шизофрении как следствие нарушения функционирования нейронных сетей, в первую очередь вовлекающих префронтальную кору [18–20].

Интересно, что в нашей работе у больных с первым приступом шизофрении обнаружено появление большого количества ошибок пропуска "Go" стимула, которые возникали даже чаще, чем ошибочные саккады на "NoGo" стимул (40.3 против 24.8%). Этот факт можно рассматривать как коррелят нарушения процессов сенсорного восприятия, внимания и принятия решения у больных с первым психотическим эпизодом. Подобные дисфункции, связанные с процессами сенсорного восприятия и внимания у больных шизофренией, были описаны ранее в литературе [21–23]. Обнаруженное нами увеличение ЛП саккад на зрительные стимулы у больных с первым психотическим эпизодом, также может быть обусловлено нарушениями сенсорной переработки, снижением уровня внимания, и ухудшением удержания в памяти инструкции к задаче, которые известны при шизофрении [24–26].

В обеих группах был выявлен комплекс медленных негативных потенциалов в односекундном интервале перед предъявлением целевого стимула. Медленная негативность, возникающая в период ожидания целевого (императивного) стимула изучалась во многих исследованиях на протяжении последних 40 лет, как в задачах с движениями руки, так и с саккадами и антисаккадами. В зависимости от условий эксперимента, были

выделены несколько видов усредненных потенциалов медленной негативности. Из них наиболее известны "потенциал готовности" ("*readiness potential*", *RP*) [2], "условно-негативная вариация" ("*contingent negative variation*", *CNV*) [14], "предстимульная негативность" ("*stimulus preceding negativity*", *SPN*) [4], "контралатеральная активность задержки" ("*contralateral delay activity*", *CDA*) [27] и "префронтальная негативность" ("*prefrontal negativity*", *pN*) [28].

Согласно экспериментальным и клиническим данным, потенциалы медленной негативности отражают опережающий рост уровня возбудимости корковых нейронов под влиянием активирующих влияний таламо-кортикальных сетей мозга, что усиливает эффективность подготовки. Эти потенциалы рассматриваются как маркеры процессов направленного внимания в период "преднастройки" к действию [7, 27, 29].

"Сигнальный" и "целевой" стимулы в парадигме "*Go/NoGo delay*" можно рассматривать в качестве аналогов предупреждающего (*W*) и императивного (*IS*) стимулов в двухстимульной парадигме *CNV* [1]. При этом временные параметры компонентов МНП1 и МНП2 соответствуют ранней и поздней фазам волны *CNV* [30, 31]. Раннюю фазу *CNV* ассоциируют с процессами внимания, мотивации и произвольного контроля, ключевую роль в которых выполняет префронтальная кора, тогда как позднюю фазу *CNV* с опережающими процессами направленного и моторного внимания, моторной готовностью, предиктивной детекцией зрительной цели и отсчета времени, ассоциированными с активацией заднетеменной коры [32]. Однако в нашей работе компонент МНП2 независимо от группы имел иную локализацию: его пики преимущественно локализовались во фронто-центральных зонах, также как и у волны МНП1, а не в задне-теменных, как описано для позднего компонента *CNV*. Используемая в нашей работе модификация парадигмы "*Go/NoGo delay*", включает не только двигательные, но и тормозные ответы на соответствующие императивные стимулы. Мы предполагаем, что в этих условиях возникает необходимость дополнительного вовлечения нейронных сетей префронтальной коры как ведущей в *top-down* процессах, что и определяет топографию компонента МНП2, которая соответствует описанной в литературе волне "префронтальной негативности" (*pN*), возникающей в условиях дискриминации стимулов, а также при необходимости совершать или двигательный или тормозный ответ [7, 28].

В группе больных, в отличие от нормы, пики компонентов МНП1 и 2 локализовались во фронто-центральных отведениях только при ЦС слева, тогда как при ЦС справа они были представлены диффузно в различных отведениях головы. Зри-

тельные стимулы из правого полушария проецируются в левое полушарие мозга, и топография пиков компонентов МНП1 и МНП2 при стимулах справа может отражать вовлечение в их генерацию задне-височных и теменно-затылочных нейронных сетей левого полушария.

В литературе имеются данные о том, что структурно-функциональные аномалии головного мозга при шизофрении чаще затрагивают левое полушарие, чем правое [33–35]. Например, у больных с первым эпизодом шизофрении обнаружено снижение объема серого вещества в верхней височной извилине (*STG*) левого полушария [36], а также нарушение функциональной связанности левых височной и задней поясной коры, левых медиальной префронтальной (*mPFC*) и височно-теменной коры (*TPO*) [37, 38]. У больных с первым приступом шизофрении также показаны нарушения процессов ранней сенсорной переработки в первичной зрительной коре левого полушария, ассоциированные с выраженностью зрительных галлюцинаций [25].

Можно предполагать, что полученные нами данные диффузной топографии пиков компонентов МНП1 и 2 при стимулах справа могут косвенно отражать дезорганизацию нейронных сетей левого полушария на ранней стадии шизофрении, что приводит к частичному нарушению механизмов предиктивного внимания и перцептивной подготовки к восприятию и переработке зрительной информации (хотя эта гипотеза требует подтверждения в рамках дальнейших исследований).

У большинства больных и половины здоровых испытуемых выделялся третий компонент медленной негативности МНП3, который возникал за 100–200 мс до включения ЦС и переходил в латентный период саккады, при этом у части субъектов он мог рассматриваться как продолжение волны МНП2.

В нашем исследовании волна МНП3 возникала чаще в группе больных с первым приступом шизофрении, чем у здоровых (16 против 10, $Z = 2.15$, $p = 0.03$). Можно предполагать, что отсутствие волны МНП3 у ряда участников исследования возникает вследствие одновременного появления волны медленной предстимульной позитивности, которая возникает в предстимульном интервале за 100–200 мс до включения стимула. Волна медленной позитивности описана в литературе, и рассматривается как коррелят предиктивных процессов моторной подготовки или проактивного торможения [29, 39]. В то же время отмечается, что эта волна встречается не во всех случаях [40].

У здоровых испытуемых локализация пиков МНП3 соответствовала позднему компоненту *CNV*, пики которого располагались в теменно-затылочных отведениях, тогда как у большинства

больных они доминировали в префронтальных отведениях. Подобная локализация пиков компонента МНП может отражать вовлечение нейронных сетей префронтальной коры в условиях дефицита предиктивных процессов направленного внимания и проактивного торможения, что было показано у больных шизофренией [12]. Более позднее появление волны МНП 3 в группе больных по сравнению с нормой может также отражать дефицит предиктивных процессов на ранней стадии шизофрении.

Наше исследование обнаружило увеличение амплитуды всех компонентов медленной негативности у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми. Можно предполагать, что этот факт отражает усиление активации корковых зон когнитивного контроля как необходимое условие повышения эффективности выполнения задания, и может носить компенсаторный характер.

В литературе описаны многочисленные данные о снижении амплитуды медленной негативной волны в лобно-центральных отведениях у больных шизофренией [31, 41, 42], что интерпретировалось как отражение "фронтального дефицита". Однако эти исследования проводились на хронических больных. Можно предполагать, что на ранней стадии шизофрении у больных перенесших первый психотический эпизод снижение эффективности функционирования префронтальной коры может компенсироваться ее гиперактивацией. В литературе имеются единичные данные об увеличении активности префронтальной коры у больных шизофренией [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ поведенческих данных и медленных волн в односекундном интервале перед включением целевых стимулов в саккадической парадигме "Go/NoGo delay" позволяет предполагать нарушения когнитивных процессов предиктивного внимания и проактивного торможения у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Поведенческие данные (число и характер ошибочных ответов, ЛП саккад на "Go" стимул) свидетельствуют о существенном снижении эффективности выполнения задания у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми. При этом в группе больных показано увеличение амплитуды всех компонентов медленной предстимульной негативности (МНП1, 2, 3), что может отражать компенсаторное усиление активации нейрональных сетей коры для повышения эффективности ответной реакции.

Различия в топографии пиков компонентов МНП1 и МНП2 в зависимости от пространственного положения целевого стимула позволило предположить "деорганизацию" сетей когнитивного контроля левого полушария у больных с первым эпизодом шизофрении, в основе чего может лежать нарушение функционирования префронтальной коры.

Предполагается, что компоненты медленной предстимульной негативности (МНП1, 2 и 3) могут рассматриваться как потенциально значимые для клиники маркеры нарушений когнитивного контроля при шизофрении.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (темы № 121032500081-5 и № АААА-А19-11904049098-9).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены биоэтической комиссией биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Москвы), заявка № 16-ч, редакция № 2, 21.09.2022 г. и этическим комитетом ФГБНУ "Центр психического здоровья" (Москвы), протокол № 15-09 от 16.05.2019 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J. et al.* Contingent negative variation: An electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain // *Nature*. 1964. V. 203. P. 380.
2. *Barret G., Shibasaki H., Neshige R.* Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparations in man // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1986. V. 63. № 4. P. 327.
3. *Klostermann W., Kompf D., Heide W. et al.* Presaccadic cortical negativity prior to self-placed saccades with and without visual guidance // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1994. V. 91. № 3. P. 219.
4. *Brunia C.H., van Boxtel G.J.* Wait and see // *Int. J. Psychophysiol.* 2001. V. 43. № 1. P. 59.
5. *Славуцкая М.В., Мусеева В.В., Шульговский В.В.* Внимание и движения глаз. II. Психофизиологические представления, нейрофизиологические модели и ЭЭГ-корреляты // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2008. Т. 58. № 2. С. 131.

6. Schurger A., Hu P.B., Pak J., Roskies A.L. What is the readiness potential? // *Trends Cogn. Sci.* 2021. V. 25. № 7. P. 558.
7. Aydin M., Carpenelli A.L., Lucia C., Di Russo F. The dominance of anticipatory prefrontal activity in uncued sensory—motor tasks // *Sensors.* 2022. V. 22. № 17. P. 6559.
8. Verleger R., Wascher E., Arolt V. et al. Slow EEG potentials (contingent negative variation and post-imperative negative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects // *Clin. Neurophysiol.* 1999. V. 110. № 7. P. 1175.
9. Li Z., Deng W., Liu X. et al. Contingent negative variation in patients with deficit schizophrenia or bipolar I disorder with psychotic features: measurement and correlation with clinical characteristics // *Nord J. Psychiatry.* 2015. V. 69. № 3. P. 196.
10. Donati F.L., Fecchio M., Maestri D. et al. Reduced readiness potential and post-movement beta synchronization reflect self-disorders in early course schizophrenia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 15044.
11. Kveraga K., Ghuman A.S., Bar M. Top-down predictions in the cognitive brain // *Brain Cogn.* 2007. V. 65. № 2. P. 145.
12. Ford J.M., Mathalon D.H. Anticipating the future: Automatic prediction failures in schizophrenia // *J. Psychophysiol.* 2012. V. 83. № 2. P. 232.
13. Friston K., Brown H.R., Siemerkus J., Stephan K.E. The dysconnection hypothesis // *Schizophr. Res.* 2016. V. 176. № 2–3. P. 83.
14. Krebs M.O., Bourdel M.C., Cherif Z.R. et al. Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: further support from visually guided saccade paradigms // *Psychiatry Res.* 2010. V. 179. № 3. P. 279.
15. Hughes M.E., Fulham W.R., Johnston P.J., Michie P.T. Stop-signal response inhibition in schizophrenia: Behavioural, event-related potential and functional neuroimaging data // *Biol. Psychol.* 2012. V. 89. № 1. P. 220.
16. Sommer M.A., Wurts R.H. Frontal eye field sends delay activity related to movement, memory, and vision to the superior colliculus // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 4. P. 1673.
17. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: "МЕД пресс-информ", 2003. 246 с.
18. Perlstein W.M., Dixit N.K., Carter C.S. et al. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2003. V. 53. № 1. P. 25.
19. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P. et al. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives // *Biol. Psychiatry.* 2008. V. 64. № 12. P. 1042.
20. Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.C. et al. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: Exploration in at-risk mental states // *Schizophr. Res.* 2017. V. 181. P. 30.
21. Nestor P.G., Faux S.F., McCarley R.W. et al. Attention cues in chronic schizophrenia. Abnormal disengagement of attention // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. V. 101. № 4. P. 682.
22. Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al. P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory // *Psychophysiol.* 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
23. Spencer K.M., Nestor P.G., Valdmann O. et al. Enhanced facilitation of spatial attention in schizophrenia // *Neuropsychology.* 2011. V. 25. № 1. P. 76.
24. Thakkar N.K., Schall J.D., Heckers S., Park S. Disrupted saccadic corollary discharge in schizophrenia // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 27. P. 9935.
25. Sklar A.L., Coffman B.A., Salisbury D.F. Localization of early-stage visual processing deficits at schizophrenia spectrum illness onset using magnetoencephalograph // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 4. P. 955.
26. Gold J.M., Luck S.J. Working memory in people with schizophrenia // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2023. V. 63. P. 137.
27. Kuo B.C., Stokes M.G., Nobre A.C. Attention modulates maintenance of representations in visual short-term memory // *J. Cogn. Neurosci.* 2012. V. 24. № 1. P. 51.
28. Di Russo F., Lucci G., Sulpizio V. et al. Spatiotemporal brain mapping during preparation, perception, and action // *NeuroImage.* 2016. V. 126. P. 1.
29. Van der Stigchel S., Heslenfeld D.J., Theeuwes J. An ERP study of preparatory and inhibitory mechanisms in a cued saccade task // *Brain Res.* 2006. V. 1105. № 1. P. 32.
30. Кануников И.Е. Условная негативная волна (CNV) как электрофизиологический показатель психической деятельности // *Физиология человека.* 1980. Т. 6. № 3. С. 505.
31. Klein C., Rockstroh B., Cohen R., Berg P. Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls // *Schizophr. Res.* 1996. V. 21. № 2. P. 97.
32. Tseng Ph., Chang Ch., Chiau H. et al. The dorsal attentional system in oculomotor learning of predictive information // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 404.
33. Klein C., Heinks T., Andersen B. et al. Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2000. V. 47. № 11. P. 978.
34. Moran M.J., Thaker G.K., Laporte D.J. et al. Covert visual attention in schizophrenia spectrum personality disordered subjects: visuospatial cuing and alerting effects // *J. Psychiatr. Res.* 1996. V. 30. № 4. P. 261.

35. Gallinat J., Mulert Ch., Bajbouj M. et al. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia // *NeuroImage*. 2002. V. 17. № 1. P. 110.
36. Vita A., De Peri IL, Deste G., Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies // *Transl. Psychiatry*. 2012. V. 2. № 11. P. e190.
37. Gerretsen Ph., Menona M., Mamo M. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity // *Schizophr. Res.* 2014. V. 160. № 1-2. P. 43.
38. Zhu F., Liu F., Guo W. et al. Disrupted asymmetry of inter- and intra-hemispheric functional connectivity in patients with drug-naïve, first-episode schizophrenia and their unaffected siblings // *EBioMedicine*. 2018. V. 36. P. 429.
39. Gomes C.M., Delinte A., Vaquero E. et al. Current source density analyses of CNV during temporal GAP paradigm // *Brain Topogr.* 2001. V. 13. № 3. P. 149.
40. Yamaguchi S., Tsuchiya H., Kobayashi S. Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention // *Brain*. 1994. V. 117. Pt. 3. P. 553.
41. Славуцкая М.В., Киренская А.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. и др. Медленные корковые потенциалы, предшествующие зрительно-вызванным саккадам у больных шизофренией // *Физиология человека*. 2005. Т. 31. № 5. С. 58.
42. Osborne K.J., Kraus B., Lam P.H. et al. Contingent negative variation blunting and psychomotor dysfunction in schizophrenia: A systematic review // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 5. P. 1144.
43. Jansma J.M., Ramsey N.F., van der Wee N.J.A., Kahn R.S. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study // *Schizophr. Res.* 2004. V. 68. № 2-3. P. 159.
44. psychophysiological concepts, neurophysiological models and EEG correlates] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*. 2008. V. 58. № 2. P. 131.
6. Schurger A., Hu P.B., Pak J., Roskies A.L. What is the readiness potential? // *Trends Cogn. Sci.* 2021. V. 25. № 7. P. 558.
7. Aydin M., Carpenelli A.L., Lucia C., Di Russo F. The dominance of anticipatory prefrontal activity in uncued sensory-motor tasks // *Sensors*. 2022. V. 22. № 17. P. 6559.
8. Verleger R., Wascher E., Arolt V. et al. Slow EEG potentials (contingent negative variation and post-imperative negative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects // *Clin. Neurophysiol.* 1999. V. 110. № 7. P. 1175.
9. Li Z., Deng W., Liu X. et al. Contingent negative variation in patients with deficit schizophrenia or bipolar I disorder with psychotic features: measurement and correlation with clinical characteristics // *Nord J. Psychiatry*. 2015. V. 69. № 3. P. 196.
10. Donati F.L., Fecchio M., Maestri D. et al. Reduced readiness potential and post-movement beta synchronization reflect self-disorders in early course schizophrenia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 15044.
11. Kveraga K., Ghuman A.S., Bar M. Top-down predictions in the cognitive brain // *Brain Cogn.* 2007. V. 65. № 2. P. 145.
12. Ford J.M., Mathalon D.H. Anticipating the future: Automatic prediction failures in schizophrenia // *J. Psychophysiol.* 2012. V. 83. № 2. P. 232.
13. Friston K., Brown H.R., Siemerkus J., Stephan K.E. The dysconnection hypothesis // *Schizophr. Res.* 2016. V. 176. № 2-3. P. 83.
14. Krebs M.O., Bourdel M.C., Cherif Z.R. et al. Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: further support from visually guided saccade paradigms // *Psychiatry Res.* 2010. V. 179. № 3. P. 279.
15. Hughes M.E., Fulham W.R., Johnston P.J., Michie P.T. Stop-signal response inhibition in schizophrenia: Behavioural, event-related potential and functional neuroimaging data // *Biol. Psychol.* 2012. V. 89. № 1. P. 220.
16. Sommer M.A., Wurts R.H. Frontal eye field sends delay activity related to movement, memory, and vision to the superior colliculus // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 4. P. 1673.
17. Gnezditsky V.V. [Evoked brain potentials in clinical practice]. M.: "MED press-inform", 2003. 246 p.
18. Perlstein W.M., Dixit N.K., Carter C.S. et al. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2003. V. 53. № 1. P. 25.
19. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P. et al. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients

REFERENCES

1. Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J. et al. Contingent negative variation: An electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain // *Nature*. 1964. V. 203. P. 380.
2. Barret G., Shibasaki H., Neshige R. Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparations in man // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1986. V. 63. № 4. P. 327.
3. Klostermann W., Kompf D., Heide W. et al. Presaccadic cortical negativity prior to self-placed saccades with and without visual guidance // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1994. V. 91. № 3. P. 219.
4. Brunia C.H., van Boxtel G.J. Wait and see // *Int. J. Psychophysiol.* 2001. V. 43. № 1. P. 59.
5. Slavutskaia M.V., Moiseeva V.V., Shul'govski V.V. [Attention and eye movements in human:

- and relatives // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 64. № 12. P. 1042.
20. *Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.C. et al.* Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: Exploration in at-risk mental states // *Schizophr. Res.* 2017. V. 181. P. 30.
 21. *Nestor P.G., Faux S.F., McCarley R.W. et al.* Attention cues in chronic schizophrenia. Abnormal disengagement of attention // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. V. 101. № 4. P. 682.
 22. *Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al.* P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory // *Psychophysiol.* 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
 23. *Spencer K.M., Nestor P.G., Valdmann O. et al.* Enhanced facilitation of spatial attention in schizophrenia // *Neuropsychology*. 2011. V. 25. № 1. P. 76.
 24. *Thakkar N.K., Schal J.D., Heckers S., Park S.* Disrupted saccadic corollary discharge in schizophrenia // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 27. P. 9935.
 25. *Sklar A.L., Coffman B.A., Salisbury D.F.* Localization of early-stage visual processing deficits at schizophrenia spectrum illness onset using magnetoencephalograph // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 4. P. 955.
 26. *Gold J.M., Luck S.J.* Working memory in people with schizophrenia // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2023. V. 63. P. 137.
 27. *Kuo B.C., Stokes M.G., Nobre A.C.* Attention modulates maintenance of representations in visual short-term memory // *J. Cogn. Neurosci.* 2012. V. 24. № 1. P. 51.
 28. *Di Russo F., Lucci G., Sulpizio V. et al.* Spatiotemporal brain mapping during preparation, perception, and action // *NeuroImage*. 2016. V. 126. P. 1.
 29. *Van der Stigchel S., Heslenfeld D.J., Theeuwes J.* An ERP study of preparatory and inhibitory mechanisms in a cued saccade task // *Brain Res.* 2006. V. 1105. № 1. P. 32.
 30. *Kanunikov I.E.* Contingent negative variation (CNV) as an electrophysiological indicator of mental activity // *Human Physiology*. 1980. V. 6. № 3. P. 505.
 31. *Klein C., Rockstroh B., Cohen R., Berg P.* Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls // *Schizophr. Res.* 1996. V. 21. № 2. P. 97.
 32. *Tseng Ph., Chang Ch., Chiau H. et al.* The dorsal attentional system in oculomotor learning of predictive information // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 404.
 33. *Klein C., Heinks T., Andersen B. et al.* Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2000. V. 47. № 11. P. 978.
 34. *Moran M.J., Thaker G.K., Laporte D.J. et al.* Covert visual attention in schizophrenia spectrum personality disordered subjects: visuospatial cuing and alerting effects // *J. Psychiatr. Res.* 1996. V. 30. № 4. P. 261.
 35. *Gallinat J., Mulert Ch., Bajbouj M. et al.* Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia // *NeuroImage*. 2002. V. 17. № 1. P. 110.
 36. *Vita A., De Peri L., Deste G., Sacchetti E.* Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies // *Transl. Psychiatry*. 2012. V. 2. № 11. P. e190.
 37. *Gerretsen Ph., Menona M., Mamo M.* Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity // *Schizophr. Res.* 2014. V. 160. № 1-2. P. 43.
 38. *Zhu F., Liu F., Guo W. et al.* Disrupted asymmetry of inter- and intra-hemispheric functional connectivity in patients with drug-naïve, first-episode schizophrenia and their unaffected siblings // *EBioMedicine*. 2018. V. 36. P. 429.
 39. *Gomes C.M., Delinte A., Vaquero E. et al.* Current source density analyses of CNV during temporal GAP paradigm // *Brain Topogr.* 2001. V. 13. № 3. P. 149.
 40. *Yamaguchi S., Tsuchiya H., Kobayashi S.* Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention // *Brain*. 1994. V. 117. Pt. 3. P. 553.
 41. *Slavutskaya M.V., Kirenskaya A.V., Novototskii-Vlasov V.Yu. et al.* Slow cortical potentials preceding visually guided saccades in schizophrenics // *Human Physiology*. 2005. V. 31. № 5. P. 545.
 42. *Osborne K.J., Kraus B., Lam P.H. et al.* Contingent negative variation blunting and psychomotor dysfunction in schizophrenia: A systematic review // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 5. P. 1144.
 43. *Jansma J.M., Ramsey N.F., van der Wee N.J.A., Kahn R.S.* Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study // *Schizophr. Res.* 2004. V. 68. № 2-3. P. 159.

Slow Negative Potentials in the Pre-Stimulus Period in Norm and Patients with the First Episode of Schizophrenia

M. V. Slavutskaya^{a, b, *}, I. S. Lebedeva^b, A. A. Fedotova^a, D. V. Tikhonov^b, V. G. Kaleda^b

^a*Moscow State University, Moscow, Russia*

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

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

Behavioral data (correct response latency and errors number increase) indicate a significant decrease in the task performance efficiency in patients with the first episode of schizophrenia, compared to the norm. At the same time the SNP 1, 2, 3 amplitudes were found to enhance in the patients group, compared to the norm, which may reflect a compensatory activation of predictive attention and inhibition cortical networks for increase the response efficiency. Intergroup differences in the topography of the SNP1 and SNP2 peaks amplitude suggest “disorganization” of the left hemisphere cognitive control cortical networks at the early stage of schizophrenia. It is assumed that the SNP 1, 2, 3 components can be considered as potentially significant clinically markers of cognitive control disorders in schizophrenia.

Keywords: cognitive control, attention, inhibition, saccade, slow negative waves, “Go/NoGo delay” paradigm.

УДК 612.763:612.743

СТРУКТУРА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИНЕРГИИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЙ СОХРАНЕНИЕ ОРТОГРАДНОЙ ПОЗЫ ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. С. А. Моисеев^{1, *}, С. М. Иванов¹, Е. А. Михайлова¹, Р. М. Городничев¹

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

*E-mail: sergey_moiseev@vlgafc.ru

Поступила в редакцию 10.10.2023 г.

После доработки 08.01.2024 г.

Принята к публикации 15.01.2024 г.

В данной работе рассматривается процесс взаимодействия отдельных мышц и мышечных групп, обслуживающих различные суставы тела, с целью стабилизации нарушений вертикальной устойчивости, вызываемых дыхательными движениями грудной клетки. Рассматриваются наиболее существенные переменные контроля в процессе регуляции межмышечного взаимодействия с целью поддержания устойчивости вертикального положения тела. Анализ выполнен с применением факторизации данных мышечной электроактивности, величин суставных углов и перемещений сегментов тела. Установлено, что стратегия поддержания вертикальной стойки связана с контролем тазобедренного и шейного сегментов, а при увеличении возмущающего воздействия в синергию оказываются вовлечены и другие сегменты тела. Увеличение глубины дыхания сопровождается включением ранее незадействованных мышечных модулей и изменением вовлечения каждой мышцы в процесс регуляции вертикальной позы. Такое включение отражается на временном паттерне активации синергий на мышечном уровне, что проявляется в формировании дополнительных пиков активации в отдельных фазах дыхательного цикла. В процессе поддержания вертикальной позы мышечная активность оказывается в средней степени связана с регуляцией положения общего центра масс, а в большей степени направлена на формирование кинематических синергий, включающих изменение величин ряда суставных углов и одновременное перемещение большинства сегментов тела. Последние в свою очередь стабилизируют важные для сохранения равновесия переменные, причем синергетический контроль на кинематическом уровне по мере увеличения глубины дыхания возрастает.

Ключевые слова: мышечная синергия, дыхательная синергия, стабилизация устойчивости, межсуставное взаимодействие, двигательный контроль.

DOI: 10.31857/S0131164624030039, **EDN:** BUYMRH

Работа нервной системы при управлении движением направлена на анализ афферентной информации, поступающей от различных рецепторов и выработку целесообразной комбинации и последовательности импульсов к рабочим мышцам в соответствии с условиями двигательной задачи. Эти процессы могут быть организованы по принципу синергии, что позволяет упростить обработку афферентации, уменьшить число управляемых параметров и необходимой для управления импульсации [1, 2]. Наличие множества синергий, уменьшая число степеней свободы системы управления, создает возможность выбора тех или иных блоков движений в процессе обучения сложному движению или при сохранении стационарной позы. В случае воздействия на систему может быть задействована та или иная синергия для нивелирования этого возмущения. В таком случае управление многосвязной систе-

мой представляется намного проще, чем множеством независимых элементов с большим числом степеней свободы [2, 3].

Одним из известных примеров такой организации управления является "дыхательная" синергия (ДС). Она может быть отнесена к синергиям позы (не только ортоградной), которых по всей вероятности довольно много и одна из главных задач заключается в их выявлении и изучении механизма их осуществления. ДС может быть определена как фиксированное и воспроизводимое взаимодействие суставов или их групп, выработанное в результате обучения или врожденное, организуемое и управляемое центральной нервной системой (ЦНС) для эффективного решения двигательной задачи. ДС призвана компенсировать дыхательные возмущения вертикальной стойки человека, в результате чего соответствующие перемеще-

ния центров масс сегментов тела не отражаются на положении общего центра тяжести.

Известен вычислительный подход к выявлению и анализу таких образований в рамках гипотезы неконтролируемого многообразия, основанный на оценке вариабельности в пространстве переменных производительности. Предполагается, что ЦНС организует многообразие управляемых переменных контроля, ограничивая вариабельность тех, которые воздействуют на важную переменную контроля [4, 5]. Таким образом, синергию как способ организации, может определять целевая переменная, на стабилизацию которой она направлена. Определение таких переменных является важной задачей для понимания принципов организации системы управления движением. Другой подход основан на применении методов снижения размерности и факторизации данных. В этом случае синергией обозначают отдельные периоды движения, связанные с определенными функциями, например, синергия “принятия веса”, “стабилизации”, “замаха”, “приземления” и т.п. [6, 7]. Параметры пространственно-временной структуры таких синергий указывают на временной отрезок целостного двигательного акта, в котором отмечаются совместная мышечная активность, коактивация суставных углов или другие сочетанные изменения параметров моторного выхода. Целесообразность такого подхода показана в ряде исследований, рассматривающих фундаментальные модели двигательного поведения человека и животных — локомоций, позной регуляции, сложных много-суставных движений [8, 9].

ДС внимательно рассмотрена на уровне взаимодействия суставных углов и их взаимосвязи с показателями стабиллометрии при различных режимах дыхания и условиях стойки [10–13]. Тем не менее, механизмы, обеспечивающие особое взаимодействие отдельных мышц и мышечных групп, обслуживающих различные суставы во многом остаются малоизученными. Также остается не ясным, какие переменные контроля являются наиболее существенными для управляющей системы в процессе регуляции межмышечного взаимодействия с целью поддержания устойчивости вертикального положения тела. В связи с этим цель данной работы заключалась в определении роли синергий в процессе стабилизации вертикальной устойчивости вследствие ее нарушения, вызываемого обычным и глубоким дыханием. Конкретные задачи работы включали: определение пространственно-временной структуры синергий на мышечном и кинематическом уровнях их исследования, обеспечивающих сохранение вертикальной позы, а также установление переменных, с целью стабилизации которых организованы синергии.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 8 испытуемых мужского пола в возрасте от 17 до 21 года. Протокол исследований предполагал выполнение стояния в основной стойке с закрытыми глазами в течение 30 с в каждом экспериментальном условии. В первом случае испытуемые выполняли стойку при обычном дыхании в произвольном ритме, во втором предполагалось глубокое дыхание. Синхронно регистрировали кинезиограммы, электромиограммы и осуществляли 3D-видеозахват движений. В каждом экспериментальном условии в анализ включали не менее шести полных дыхательных циклов.

Регистрацию кинезиограмм осуществляли при помощи стабиллоанализатора Стабилан-01 (Россия) с частотой дискретизации 50 Гц. Его синхронизацию с применяемой аппаратурой осуществляли путем подачи метки, предусмотренной в программе “*StabMed*”. Зарегистрированные вариационные ряды траекторий перемещений общего центра массы по сагиттальной (СТАБ X) и фронтальной (СТАБ Y) осям экспортировали для дальнейшего анализа в систему *Statistica* (*StatSoft, Inc., version 10*). Эти данные были экстраполированы до частоты дискретизации 250 Гц в системе *Statistica* при помощи модуля “*Time/Series-Forecasting*” путем добавления константы C ($x = x + c$) с нулевым значением.

Система 3D-видеозахвата *Qualisys* (Швеция), включала 8 высокоскоростных камер *Oqus* с частотой оцифровки данных 500 Гц. Светоотражающие маркеры прикрепляли к основным антропометрическим точкам сегментов тела правой половины тела: лобной, шейной (уровень C7), акромиальной, локтевой, шиловидной, верхнеберцовой, нижеберцовой, плюсневой, конечной. При помощи программного обеспечения (ПО) *Qualisys Track Manager (QTM)* рассчитывали величины основных суставных углов и траектории перемещений указанных точек сегментов тела и экспортировали вариационные ряды данных в систему *Statistica*. Перед экспортом к данным применяли процедуру аппроксимизации кривой 2-ой степени, используя *QTM*.

Осуществляли запись электромиограмм (ЭМГ) восьми поверхностных мышц туловища и нижних конечностей биомонитором *ME6000* (Финляндия): икроножной медиальной (*MG*), передней большеберцовой (*TA*), прямой бедра (*RF*), двуглавой бедра (*BF*), латеральной широкой мышцы бедра (*VL*) выпрямляющей позвоночник на уровне T9 (*ES*), средней части прямой живота (*RA*), большой ягодичной (*GM*). Частота дискретизации составляла 2000 Гц. Для отведения ЭМГ применяли накожные одноразовые самоклеющиеся электроды с токопроводящим гелем и активной площа-

дью контакта 2.5 см^2 , $36 \times 45 \text{ мм}$ (*Swaromed*, Австрия). Электроды накладывали биполярно, при этом активный располагали в области проекции двигательной точки исследуемой мышцы, а референтный прикрепляли по ходу ее волокон с межэлектродным расстоянием 2 см, предусматривали дополнительный электрод заземления на каждой мышце [14]. Процедура обработки интерференционных ЭМГ включала предварительную фильтрацию полосовым фильтром 30–450 Гц, усреднение в интервалах 0.004 с и повторную фильтрацию фильтром низких частот 15 Гц, применяли ПО "*Megawin*". Обработанные вариационные ряды ЭМГ экспортировали для дальнейшего анализа. В *Statistica* к этим данным применяли экспоненциальное сглаживание ($\alpha = 0.01$).

Границы дыхательного цикла определяли при помощи датчика рекурсии дыхания (РД) прибора "Энцефалан-ЭЭГР-19/26" синхронизированного с другим оборудованием посредством автоматической подачи метки на один из каналов, предусмотренной в программе "Энцефалан-ЭЭГ". Дополнительно регистрировали изменения положения тела с помощью датчика двигательной активности (ДвА) в комплексе "Энцефалан-ЭЭГР-19/26". Датчик располагали спереди на поясе испытуемого. Полученные данные экспортировали в систему *Statistica* в необработанном виде с частотой дискретизации 250 Гц.

Полученные вариационные ряды, синхронизированные относительно единой точки отсчета, формировали в *Statistica* матрицу данных (X), размерностью $(I \times J)$, где I — число точек (измерений в момент времени), а J — число независимых переменных (ЭМГ, антропометрических точек, величин углов, траекторий перемещений центра тяжести и др.). Дополнительно в матрице создавали переменные, позволяющие идентифицировать начало и окончание дыхательного цикла, и принадлежность данных к определенному испытываемому, попытке, пробе [15]. Из матрицы извлекали компоненты (синергии) с помощью факторного анализа (FA) и метода главных компонент (PCA). Матрица X разлагалась на произведение двух матриц: $X = T \times P + E$, где T — матрица счетов, P — матрица нагрузок, E — матрица остатков. Матрица нагрузок включает весовые коэффициенты для каждой переменной. Фактически, значение коэффициента указывает на степень прямолинейности в изменениях сигнала, т.е. является мерой их синхронизма, что является характерной чертой синергии. Матрица счетов определяет временную организацию выявленных компонент и представлена в виде коэффициентов активации. Изменение коэффициентов активации на временной шкале свидетельствует о возрастании, либо снижении активности синергии, обусловленное синхронной активацией ее компонентов. Разложение матриц осуществляли в среде *Statistica*, используя

стандартные модули "*Advanced/Multivariate — PCA*" и "*Mult/Exploratory — Factor*". Рассматривали компоненты, имеющие собственные значения (*eigenvalues*) больше единицы и учитывающие не менее 10% общей дисперсии. Анализировали следующие параметры: количество извлекаемых компонент (синергий), процент общей дисперсии, учитываемый каждым фактором в общем наборе данных (*VAF*), весовые коэффициенты и коэффициенты активации. Применяли кластерный анализ (алгоритм иерархической кластеризации) для определения структуры данных и выделения основных компонент в случае рассмотрения данных о перемещениях антропометрических точек по трем осям: сагиттальной (X), фронтальной (Y) и вертикальной (Z).

Множественный регрессионный анализ выполняли с помощью стандартного модуля *Statistica* "*Multiple Linear Regression*". Предварительно осуществляли анализ диаграмм рассеяния с целью выявления наличия зависимости и ее формы. Осуществляли анализ корреляционных матриц на предмет: мультиколлинеарности; достоверности получаемых β -коэффициентов; нормальности распределения остатков, соответствия предсказанных и наблюдаемых значений [16]. В случае положительной проверки по этим параметрам модель считали приемлемой. Анализировали коэффициенты детерминации (R^2).

Математико-статистическая обработка данных была выполнена в *Statistica* 10.0 и включала расчет среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (SE), стандартного отклонения (SD), коэффициентов вариативности (CV). Коэффициенты вариативности в диапазоне от 0 до 30% считали низким уровнем, от 30 до 70% — средним и от 70% и выше — высоким. Коэффициенты активации сравнивали при помощи анализа максимальных значений кросс-корреляционных функций с учетом смещения относительно нуля, где 1 — полное соответствие, 0 — отсутствие взаимосвязи. Оценку достоверности различий параметров в разных экспериментальных условиях выполняли с применением однофакторного дисперсионного анализа с *Post-Hoc* анализом по критерию *Newman-Keuls* при уровне значимости 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из задач исследования, был выполнен кросс-корреляционный анализ величин суставных углов и пневмограмм. На рис. 1, А приведены образцы пневмограммы и гониограммы при обычном и глубоком дыхании. Наибольшие коэффициенты кросс-корреляционных функций при обычном дыхании были выявлены при рассмотрении шейного угла — 0.93 ± 0.02 , коэффи-

циенты вариативности при внутригрупповом рассмотрении достигали 4.66%, что оценивается как очень низкая вариативность (рис. 1, Б). При глубоком дыхании данный угол также демонстрировал наибольшие коэффициенты — 0.82 ± 0.09 , а CV были не более 22.75%. Также высокие коэффициенты были зарегистрированы с углом в локтевом суставе при обычном дыхании — 0.76 ± 0.07 , CV = 18.51%. Другие регистрируемые углы демонстрировали средние коэффициенты соответствия пневмограммам и находились в диапазоне от 0.33 до 0.62. Самые низкие коэффициенты были получены при рассмотрении угла в коленном суставе — не более 0.19 ± 0.07 , а вариативность оценивалась как высокая — более 80.05% в среднем по группе.

Аналогичный анализ был выполнен с целью выявления соответствия сигналов электрической активности скелетным мышцам и пневмограмм. На рис. 2 приведены образцы записей ЭМГ и внутригрупповые коэффициенты кросс-корреляционных функций, полученные при сопоставлении ЭМГ и пневмограмм. При рассмотрении большинства мышц было выявлено среднее соответствие их активности дыхательному циклу. Так, наибольшие коэффициенты были получены для икроножной мышцы при обычном и глубоком дыхании — 0.59 ± 0.07 и 0.65 ± 0.16 соответственно (рис. 2, В). Также сравнительно большие коэффициенты были рассчитаны для прямой бедра 0.65 ± 0.15 и двуглавой мышцы бедра 0.65 ± 0.08 . Во всех названных случаях коэффициенты вариативности при внутригрупповом рассмотрении, преимущественно, оценивались

как средние и не превышали 51.18%. Самое низкое соответствие пневмограмме демонстрировали передняя большеберцовая, большая ягодичная и прямая мышца живота. Коэффициенты кросс-корреляционных функций здесь находились в диапазоне от 0.19 ± 0.04 до 0.28 ± 0.08 , а CV для некоторых мышц, например, прямой живота, превышали 100%, однако в целом находились на среднем уровне.

При разложении исходных матриц данных были получены два мышечных модуля при обычном дыхании с общей долей объясняемой дисперсии 87.64 ± 0.27 , что оценивается как высокий процент учтенных данных при их факторизации (табл. 1). При глубоком дыхании в некоторых случаях были выделены три фактора, при несколько меньшем качестве реконструкции данных — 78.89 ± 3.07 ($p > 0.05$). Количество выявленных кинематических синергий (КинС) различалось не существенно в разных экспериментальных условиях и в большинстве случаев не превышало двух. По обоим рассматриваемым параметрам отмечалась низкая внутригрупповая вариативность, CV не превышали 28.57%.

Кластеризация данных о перемещениях антропометрических точек сегментов тела в трех плоскостях показала наличие двух компонент при обычном дыхании, первый из которых включал, преимущественно, перемещения всех точек по сагиттальной и фронтальной осям (рис. 3, Б). Второй компонент содержал перемещения по вертикальной оси. Коэффициенты активации первого компонента демонстрировали снижение активности во второй четверти дыхательного цик-

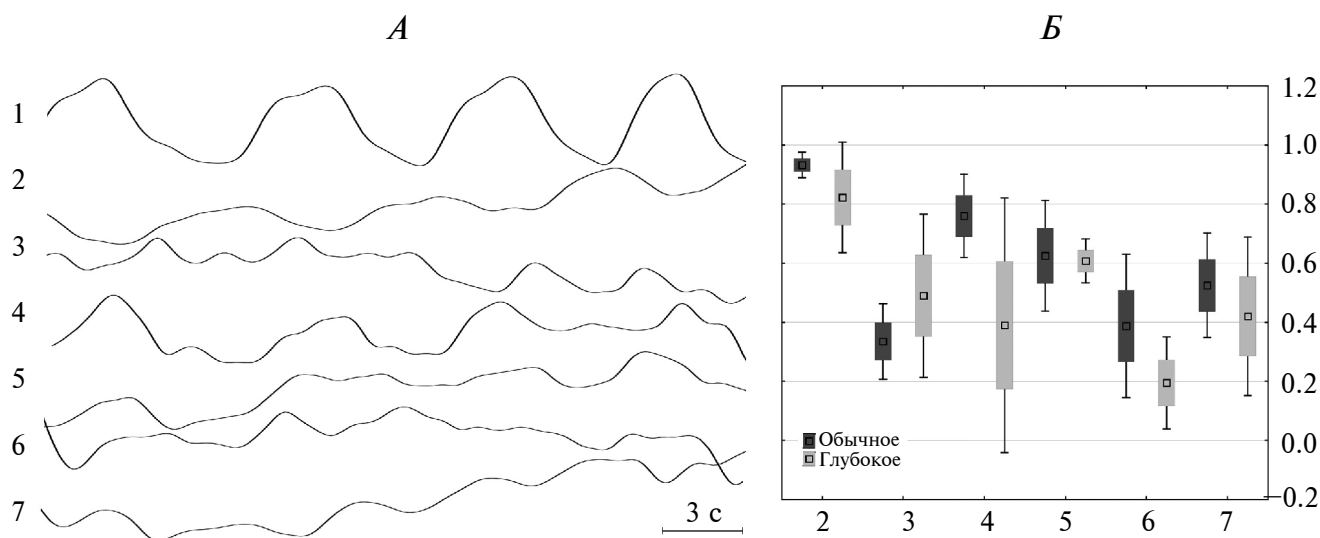


Рис. 1. Типичная запись гониограммы, пневмограммы (А) в основной стойке при обычном и глубоком дыхании.

Б — коэффициенты кросс-корреляционных функций, рассчитанные между рядами пневмограмм и гониограмм, данные представлены в виде $M \pm SD \pm SE$. 1 — пневмограмма. Углы: 2 — шейный, 3 — плечевой, 4 — локтевой, 5 — тазобедренный, 6 — коленный, 7 — голеностопный.

ла и последующее ее возрастание до последней четверти. В структуре второго компонента отмечен один основной пик активации, приходящийся на середину дыхательного цикла (рис. 3, А, б). При глубоком дыхании существенных различий в количестве компонент и структуре временных профилей перемещений установлено не было.

Пространственная структура выделенных КинС характеризовалась сочетанным изменением ряда суставных углов в процессе полного дыхательного цикла. При обычном дыхании первый компонент включал шейный и тазобедренный суставы, где весовые коэффициенты были наибольшими — 0.88 ± 0.02 и 0.70 ± 0.07 соответственно (рис. 4, А, а). При этом внутригрупповая вариативность при их извлечении оценивалась как низкая, а шейного угла — очень низкая ($CV = 6.36\%$). Другие регистрируемые суставные углы демонстрировали средние весовые коэффициенты в структуре первого компонента и находились в диапазоне от 0.57 ± 0.15 до 0.69 ± 0.11 .

Второй компонент в этих же условиях характеризовался средними весовыми коэффициентами, не превышающими 0.49 ± 0.09 (рис. 4, А, б). Коэффициенты вариативности при внутригрупповом сравнении структуры циклов дыхания находились в диапазоне от 37.50 до 93.43%, что оценивается как средний и высокий уровень.

При глубоком дыхании наибольшие весовые коэффициенты в структуре первого компонента были получены для тазобедренного (0.90 ± 0.01), плечевого (0.87 ± 0.05) и шейного (0.81 ± 0.04) углов. Вариативность коэффициентов данных углов при многократных реализациях циклов дыхания в среднем по группе оценивалась как низкая, например, для тазобедренного сустава CV не превышали 3.97%. В структуре второго компонента средние коэффициенты были установлены для коленного, локтевого и шейного угла (рис. 4, А, а). Здесь, в большинстве случаев, вариативность оценивалась как средняя или высокая — CV более 46.32%. Статистически

Таблица 1. Количество компонент (факторов) и доля объясняемой дисперсии при обычном и глубоком дыхании

Показатели	Стат. показатели	Дыхание			
		обычное		глубокое	
		МС	КинС	МС	КинС
Кол-во	$M \pm m$	2.00 ± 0.00	2.25 ± 0.25	2.50 ± 0.28	1.75 ± 0.25
	Max	2.00	3.00	3.00	2.00
	CV	0.00	22.22	23.09	28.57
VAF	$M \pm m$	87.64 ± 0.27	81.44 ± 4.03	78.89 ± 3.07	79.92 ± 3.27
	Max	91.31	90.36	83.34	84.96
	CV	2.91	9.90	7.79	8.18

Примечание: VAF — общий набор данных. МС — мышечная синергия, КинС — кинематическая синергия.

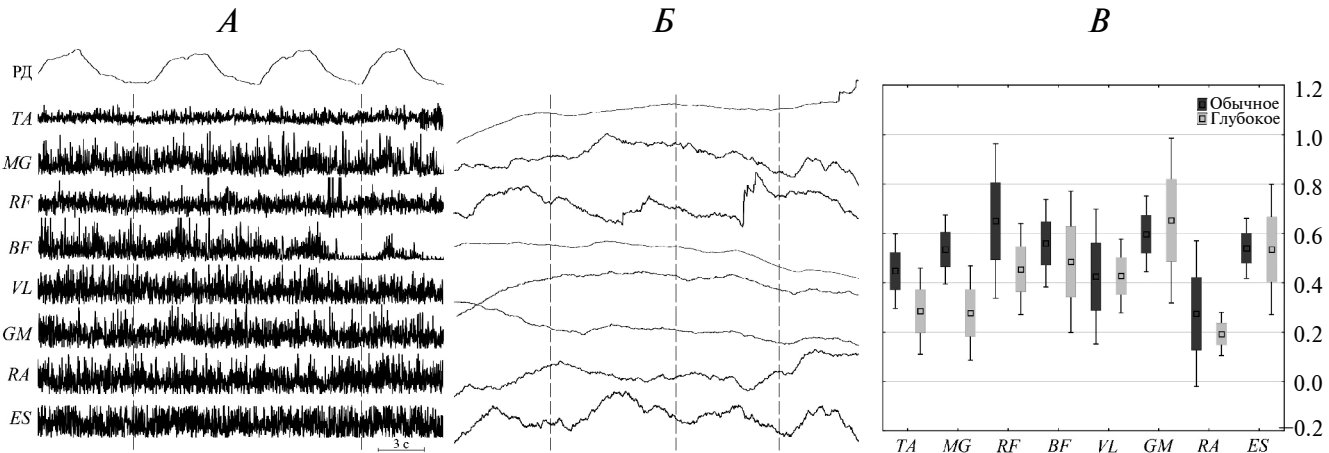


Рис. 2. Образцы электромиограмм (ЭМГ) скелетных мышц в основной стойке при обычном дыхании. А — усредненные ЭМГ, Б — сглаженные. В — соответствие ЭМГ сигналов скелетных мышц и пневмограммы, данные представлены в виде $M \pm SD \pm SE$. По оси ординат — коэффициенты кросскорреляционных функций. Вертикальными пунктирными линиями показаны границы дыхательных циклов.

значимые различия весовых коэффициентов в структуре выделенных компонент при обычном и глубоком дыхании были установлены только для плечевого и тазобедренного углов ($p < 0.05$).

Выявленные факторы (мышечные синергии — МС) демонстрировали сочетанную активацию отдельных скелетных мышц во временных рамках отдельного дыхательного цикла. При обыч-

ном дыхании первый фактор включал активность практически всех исследуемых скелетных мышц за исключением прямой живота. Весовые коэффициенты этих мышц превышали 0.7, что свидетельствует о высокой степени синхронизации электроактивности. Наибольшие коэффициенты были получены для большой ягодичной — 0.91 ± 0.03 и икроножной мышцы — 0.91 ± 0.01 (рис. 4, Б, а). Коэффициенты вариативности данных мышц

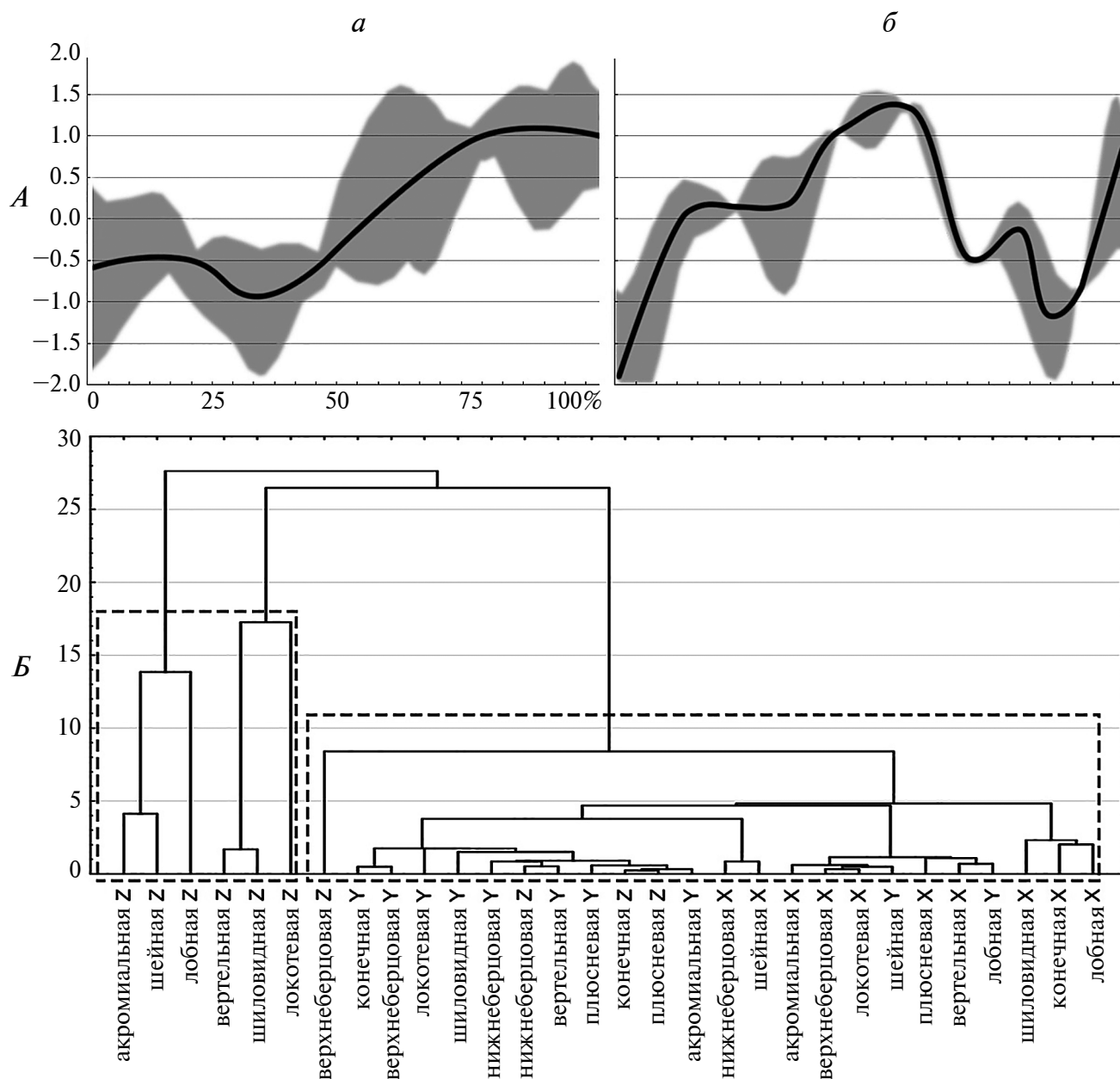


Рис. 3. Структура извлекаемых компонент, включающих данные о перемещениях антропометрических точек сегментов тела при обычном дыхании.

А — коэффициенты активации, по оси абсцисс — прогресс дыхательного цикла, по оси ординат — у.е., а — компонент 1, б — компонент 2. Заливкой показан разброс коэффициентов. Б — дендрограмма перемещений, по оси абсцисс — антропометрические точки, по оси ординат — евклидово расстояние (у.е.).

при внутригрупповом сопоставлении не превышала 11.15%, что свидетельствует о высокой воспроизводимости пространственной структуры первой МС при обычном дыхании. Второй фактор характеризовался наибольшим вовлечением в синергию прямой живота, выпрямляющей позвоночник, двуглавой бедра и передней большеберцовой мышц. Здесь весовые коэффициенты были максимальными и превышали 0.64 ± 0.07 . По большей части отмечалась средняя вариативность, однако были получены и низкие *CV*, например, для мышцы, выпрямляющей позвоночник — 9.39%.

При глубоком дыхании наблюдалось вовлечение в первую синергию практически всех исследуемых мышц, за исключением прямой живота. Наибольшие весовые коэффициенты были

зарегистрированы для мышцы, выпрямляющей позвоночник — 0.92 ± 0.01 , а внутригрупповая вариативность была очень низкой — 2.95% (рис. 4, Б, а). Наименьшие весовые коэффициенты отмечались для прямой мышцы живота и составляли в среднем по группе 0.45 ± 0.08 . Коэффициенты других исследуемых скелетных мышц находились в диапазоне от 0.70 ± 0.10 до 0.87 ± 0.05 . Второй фактор демонстрировал, преимущественно, средние весовые коэффициенты для икроножной, передней большеберцовой, двуглавой бедра и латеральной широкой мышцы бедра. Их коэффициенты не превышали 0.53 ± 0.10 , а *CV* оценивались как средние (рис. 4, Б, б). Сопоставительный анализ весовых коэффициентов при обычном и глубоком дыхании выявил статистически значимые различия для икронож-

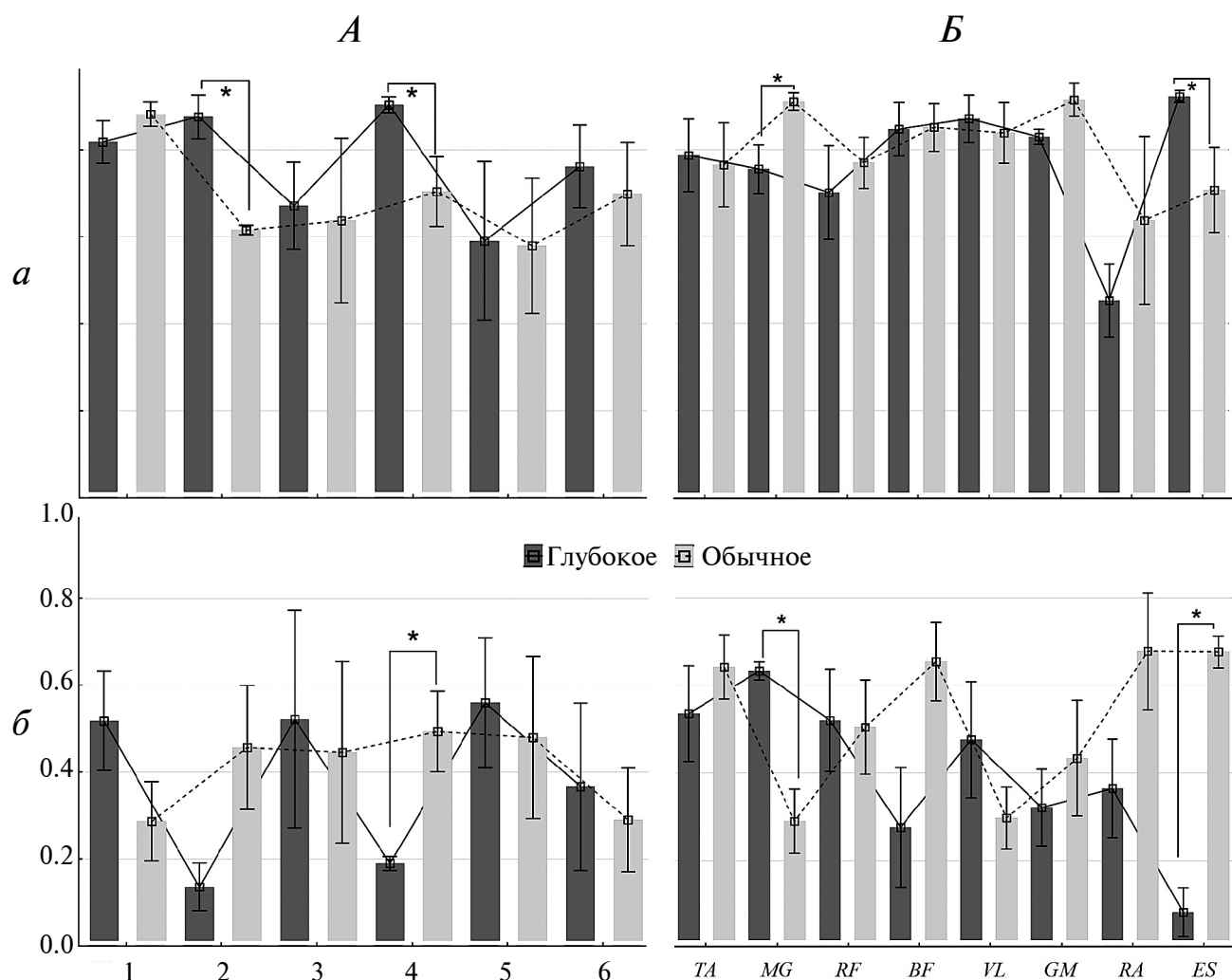


Рис. 4. Весовые коэффициенты в структуре кинематических (А) и мышечных синергий (Б) при обычном и глубоком дыхании. а — компонент 1, б — компонент 2. Углы: 1 — шейный, 2 — плечевой, 3 — локтевой, 4 — тазобедренный, 5 — коленный, 6 — голеностопный. По оси ординат — коэффициенты. * — статистически значимые различия при $p < 0.05$. Сплошной и пунктирной линиями показаны векторы синергий.

ной и мышцы, выпрямляющей позвоночник ($p < 0.05$). Также некоторые различия были выявлены для двуглавой бедра и прямой мышцы живота, но статистически не достоверные ($p < 0.05$).

Временная структура первой выявленной КинС при обычном дыхании характеризовалась снижением активности до середины, затем возрастанием в третьей четверти дыхательного цикла и далее сохранением активности на одном уровне (рис. 5, А, а). При глубоком дыхании наблюдалась схожая динамика, однако в середине цикла отмечалось снижение. Вторая синергия демонстрировала пик активации во второй и третьей четверти дыхательного цикла, а при глубоком дыхании было отмечено несколько пиков активности (рис. 5, А, б). Для первой МС при обычном дыхании было характерно возрастание активности в третьей четверти, вторая синергия характеризовалась плавным снижением активности до середины цикла и возрастанием к его окончанию. В условиях глубокого дыхания отмечались два отчетливых пика активации МС (рис. 5, Б). Анализ кросскорреляционных функций МС выявил низкое соот-

ветствие временной структуры, коэффициенты не превышали 0.26 ± 0.04 в среднем по группе. Сопоставление коэффициентов активации КинС показало среднее их соответствие — не более 0.47 ± 0.06 .

Исходя из задач работы, были проанализированы связи выявленных компонент (синергий) на различных уровнях их исследования с показателями устойчивости, дыхания и двигательной активности. Установлено, что синергии на кинематическом и мышечном уровнях практически не связаны с перемещением тела по фронтальной оси. Коэффициенты детерминации в этом случае достигали 0.19 ± 0.04 в среднем по группе, а максимальные значения не превышали 0.37 (табл. 2). Отмечена высокая внутригрупповая вариативность показателя при обычном дыхании и средняя — при глубоком. С показателем перемещения центра масс тела по сагитальной оси установлена высокая взаимосвязь КинС при глубоком дыхании, здесь коэффициенты детерминации достигали 0.71 ± 0.04 в среднем по группе. Коэффициенты вариативности не превышали 9.31%, что

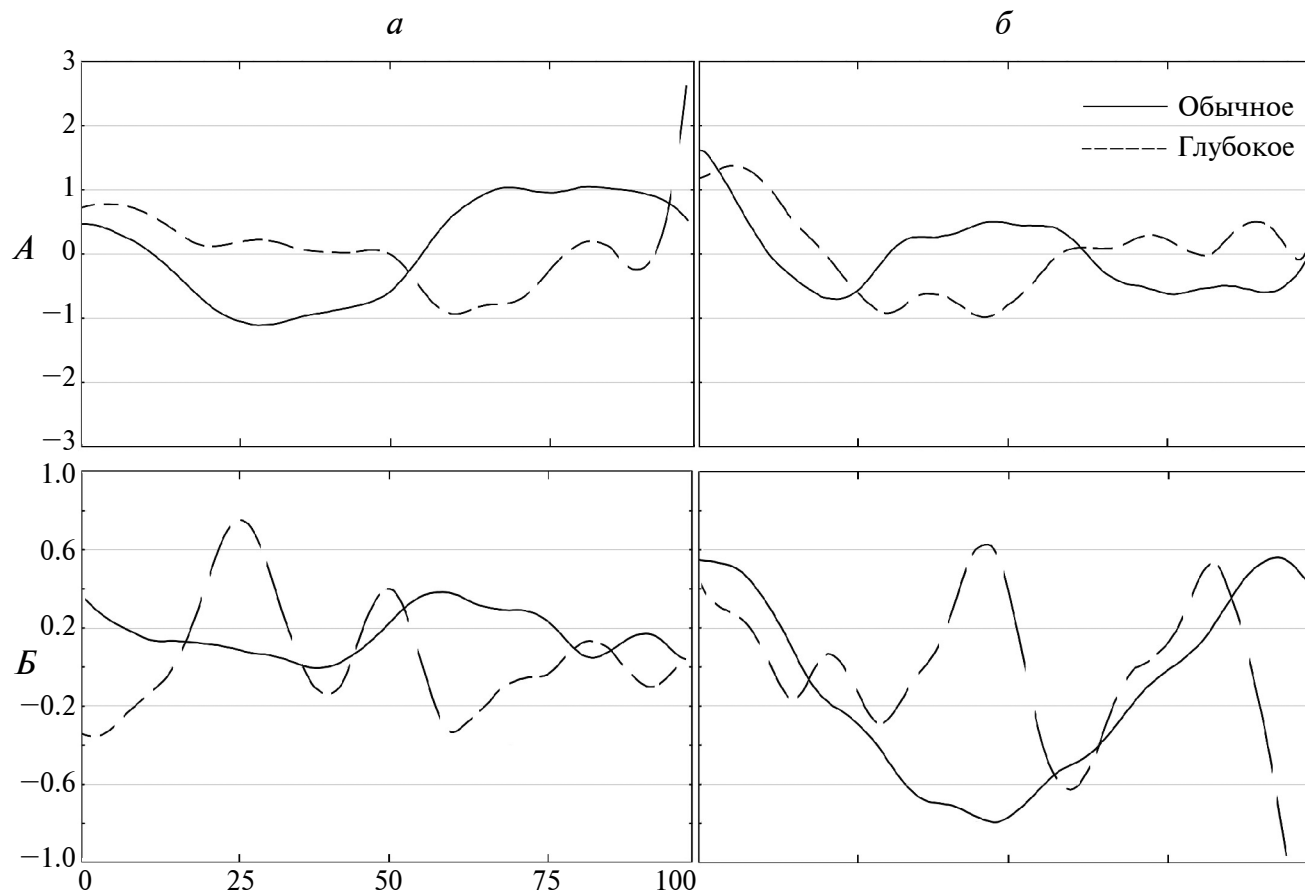


Рис. 5. Коэффициенты активации кинематических (А) и мышечных синергий (Б) при обычном и глубоком дыхании. а — компонент 1, б — компонент 2. По оси абсцисс — временной период, соответствующий полному дыхательному циклу (%), по оси ординат — у.е.

свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов регрессионного анализа. При обычном дыхании были получены средние коэффициенты, что указывает на среднее качество регрессионной модели. При оценке связи мышечных и КинС с показателем рекурсии дыхания установлена высокая взаимосвязь только на кинематическом уровне. Так, при обычном дыхании коэффициенты детерминации достигали 0.86 ± 0.03 , а при глубоким — 0.80 ± 0.09 (табл. 2).

С МС отмечена средняя взаимосвязь, в большей степени выраженная при обычном дыхании — 0.65 ± 0.10 . Коэффициенты вариативности при оценке взаимосвязей с показателем рекурсии дыхания находились в диапазоне от 6.26 до 33.47%. С показателем двигательной активности значимых связей установлено не было, коэффициенты детерминации не превышали 0.20 ± 0.10 и в редких случаях достигали 0.39, например, с МС при глубоком дыхании. Отдельно был выполнен анализ коэффициентов детерминации при условии, где независимыми переменными являлись КинС, полученные в результате разложения матрицы с данными о перемещении антропометрических точек сегментов тела, а зависимыми — выявленные мышечные модули (синергии). Установлено, что с первой МС при обычном дыхании R^2 составляли 0.93 ± 0.02 ,

а максимальные значения достигали 0.97 при очень низкой вариативности. Со второй МС коэффициенты достигали 0.88 ± 0.03 ($R_{\max} = 0.93$, $CV = 8.54\%$). При обычном дыхании существенных различий R^2 с первой МС не было выявлено. При глубоком дыхании установлены меньшие коэффициенты детерминации со второй МС ($p > 0.05$). Здесь они составляли в среднем по группе 0.36 ± 0.09 , при среднем уровне вариативности — 49.74%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что непосредственной зависимости между колебаниями тела и дыхательными движениями туловища не наблюдается при обычном стоянии у здорового человека, тем не менее, вертикальная устойчивость сохраняется. Это указывает на наличие механизма, в результате действия которого не происходит изменений положения общего центра тяжести вследствие изменения центров масс сегментов тела при дыхательных движениях грудной клетки. Установлено, что на вдохе при отклонении туловища назад происходят противофазные изменения туловищного угла, т.е. сгибание в тазобедренном и шейных сегментах. Такой пример межсуставного взаимодействия компенсации дыхательных возмущений

Таблица 2. Коэффициенты детерминации моделей множественной регрессии, описывающие связи синергий с показателями устойчивости, дыхания и двигательной активности

Зависимые переменные	Стат. показатели	Дыхание					
		обычное			глубокое		
		Независимые переменные					
		МС	КинС (угл.)	КинС (перем.)	МС	КинС (угл.)	КинС (перем.)
СТАБ X	$M \pm m$	0.08 ± 0.05	0.15 ± 0.08	0.17 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.42 ± 0.06
	Max	0.21	0.37	0.28	0.27	0.11	0.51
	CV	114.69	100.63	49.04	38.14	47.29	32.35
СТАБ Y	$M \pm m$	0.39 ± 0.16	0.52 ± 0.13	0.60 ± 0.11	0.60 ± 0.10	0.71 ± 0.04	0.86 ± 0.02
	Max	0.83	0.84	0.81	0.80	0.76	0.90
	CV	82.58	50.66	36.89	29.03	9.31	4.74
РД	$M \pm m$	0.65 ± 0.10	0.86 ± 0.03	0.78 ± 0.03	0.38 ± 0.07	0.80 ± 0.09	0.88 ± 0.02
	Max	0.84	0.91	0.86	0.49	0.91	0.94
	CV	29.36	6.26	7.81	33.47	19.28	5.15
ДвА	$M \pm m$	0.10 ± 0.04	0.11 ± 0.05	0.28 ± 0.08	0.20 ± 0.10	0.19 ± 0.07	0.36 ± 0.09
	Max	0.22	0.25	0.50	0.39	0.28	0.56
	CV	77.32	95.44	59.97	83.99	63.00	49.74

Примечание: МС — мышечная синергия, КинС — кинематическая синергия. КинС (угл.) — компоненты, извлеченные из матрицы с данными о величинах суставных углов; КинС (перем.) — данные из матрицы с перемещениями антропометрических точек. СТАБ X — перемещение по сагиттальной оси, СТАБ Y — перемещение по фронтальной оси, РД — рекурсия дыхания, ДвА — общая двигательная активность.

вертикальной стойки был обозначен как "дыхательная" синергия [2]. Исходя из этого, дыхание является физиологическим процессом, который играет существенную роль при организации фиксированного взаимодействия определенных суставов. Важную роль шейного отдела позвоночника подтверждают и исследования с регистрацией постуральной дыхательной динамики и изменениями шейного угла. Постулируется, что наряду с большими изменениями других суставных углов такие процессы отражают стратегию стабилизации позы, организуемую централизованно [13]. Известны стратегии коррекции нарушений позы, вследствие возмущений, заключающиеся в отклонении ноги назад при наклонах корпуса вперед и наоборот. Показан вклад тазобедренного и голеностопного суставов (*H*-синергия и *A*-синергия) в процесс сохранения вертикальной устойчивости, в зависимости от силы возмущающего воздействия [10, 17]. При сильном воздействии коррекция осуществляется, преимущественно за счет *H*-синергии (включаются мышцы бедра), а при слабом — за счет *A*-синергии, т.е. за счет мышц, фиксирующих голеностопный сустав. Также были показаны стратегии стабилизации позы при сравнении угловых характеристик при различных типах дыхания у пожилых и молодых людей. Они заключались в том, что пожилые используют, преимущественно, движения в тазобедренном суставе (вероятно, *H*-синергия), а молодые люди в процессе коррекции стойки задействуют больше сегментов тела [18].

В наших исследованиях была установлена высокая взаимосвязь при сопоставлении динамики пневмограмм с изменениями шейного и локтевого суставных углов при обычном и глубоком дыхании. С динамикой тазобедренного угла было установлено среднее соответствие, а самое низкое — с коленным. Очевидно, что не все сегменты тела оказываются включены в синергию в равной степени. На отсутствие прямой зависимости синхронно регистрируемых параметров движения и дыхания указывают ряд исследований. Так, при помощи анализа постурографических и пневмографических данных в положении стоя при ритмичном и спонтанном дыхании установлена зависимость дыхания и позы, имеющая нелинейный характер [19]. Близкие данные получены при рассмотрении постурографических данных прямоходящего человека и респираторного компонента при анализе их взаимодействия при двух типах дыхания — грудного и брюшного. В этом случае использовался алгоритм обнаружения пиков и их синхронизации на вариационных рядах, основанный на быстром преобразовании Фурье [20]. Следует отметить, что применение различных методических подходов дает схожие результаты. Так, с применением вычислительно-

емого многообразия был проведен эксперимент по оценке организации постуральной синергии, компенсирующей эффекты дыхания [11]. Было установлено, что ковариации между основными суставами постуральной цепи обеспечивают сохранение стабильного положения центра масс при различных типах дыхания и разных инструкциях по выполнению стойки. Применяемый нами подход с факторизацией исходных данных показал наличие двух КинС при обычном дыхании, в первой из которых отмечалось сочетанное изменение шейного и тазобедренного углов, здесь весовые коэффициенты были наибольшими. При глубоком дыхании, наряду с этими же сегментами в синергию оказался вовлечен и плечевой сустав, а значимые различия весовых коэффициентов при различных типах дыхания отмечались только в тазобедренном и плечевом суставах. Таким образом, стратегия сохранения равновесия при обычной стойке однозначно связана с контролем тазобедренного сустава и шейного сегмента, а при увеличении возмущающего воздействия в синергию оказываются вовлечены и другие сегменты. Вышесказанное согласуется с принципом организации синергии, как физиологического механизма контроля многоэлементной системой, заключающийся в изменении числа образуемых модулей (синергий) и модификации элементов внутри них при усложнении условий реализации двигательной задачи или при возрастании возмущающего воздействия. Это было продемонстрировано в исследованиях локомоторной активности человека в усложненных условиях и при возрастании интенсивности выполняемой работы [21–23].

Несмотря на широкое представление ДС как организованного процесса стабилизации устойчивости на уровне межсуставного взаимодействия, понятие синергии гораздо шире и включает функциональные настройки на разных уровнях ЦНС, соответственно оно не может быть сведено к констатации изменений величин только на кинематическом уровне. В этой связи логично ожидать синергетического структурирования активности мышц, обслуживающих различные суставы тела. Мы рассмотрели ДС на мышечном уровне с позиции синхронизации активности отдельных мышц с фазами дыхательного цикла. Так, при анализе ЭМГ-активности мышц не было выявлено явной тенденции к изменению электроактивности пропорционально кривой дыхательного цикла, а было установлено лишь среднее соответствие. Несмотря на отсутствие активных мышечных добавок нарушений вертикальной устойчивости вертикальной стойки не происходит. Видимо для обеспечения устойчивости в момент наибольших возмущающих воздействий (изменение фаз дыхательного цикла) не требуются активные мышечные усилия и высокая синхронизация

их активности. На это же указывают исследования влияния дыхательных движений грудной клетки и живота на вертикальную позу [24]. Группой авторов с применением синхронной регистрации электромиограмм мышц туловища и бедра, а также стабилотрограмм и кинематотрограмм была установлена средняя взаимосвязь движений тела и электроактивностью мышц, а с показателем смещения центра давления была очень низкой. Взаимосвязь между параметрами оценивалась по корреляции в частотной области (когерентности). Исследование с применением вычислительного подхода в рамках концепции неконтролируемого многообразия позволило установить, что смещение центра давления прямоходящего человека не сопровождается объединением мышц в группы (вероятно, синергии), осуществляющие движения в голеностопном и тазобедренном суставах [25]. Таким образом, отмеченная ранее закономерность, заключающаяся в противофазном изменении величин суставных углов, и описанные стратегии бедра и лодыжки при поддержании вертикальной позы на мышечном уровне не так явны. Очевидно, что для объяснения наблюдаемого взаимодействия сегментов, образующих суставы, необходимо рассмотреть особенности межмышечного взаимодействия с использованием инструментария концепции модульной организации управления структурой движения [3, 26, 27].

Нами установлены две МС при обычном дыхании и в среднем две — при глубоком. В последнем случае регистрировалось и большее их количество. Следует отметить, что здесь прослеживается принцип организации синергии, наблюдаемый нами на кинематическом уровне, заключающийся в изменении числа модулей при усложнении условий реализации задачи. Высокий процент объясняемой дисперсии при факторизации данных и низкая внутригрупповая вариативность свидетельствует о том, что выявленные синергии характерны для человека и не являются вычислительным артефактом. Следует обратить внимание на то, что первая синергия объединяет большинство мышц (из числа регистрируемых) в единый модуль, а вторая включает мышцы-антагонисты туловища и мышцы, осуществляющие сгибание в голеностопном и коленном суставах. При глубоком дыхании первая МС также демонстрировала включение большинства мышц, а вторая характеризовалась преимущественной активацией мышц-антагонистов бедра и голени. Таким образом, при различных типах дыхания пространственная структура первой МС остается относительно стабильной, а вторая демонстрирует существенное изменение вклада активности ряда мышц в синергию.

Наиболее отчетливо механизм компенсации нарушений вертикальной устойчивости в связи с циклом дыхания прослеживается при анализе

временной структуры МС (коэффициентов активации). Так, при обычном дыхании изменения коэффициентов наиболее выражены в середине дыхательного цикла, т.е. в период изменения его фаз (вдох и выдох). Однако при глубоком дыхании пики активации МС наблюдаются не только на границе фаз, но и в процессе их реализации. За весь дыхательный цикл мы наблюдали в среднем по три пика активации, это было характерно для обеих выявленных МС. При рассмотрении МС изменения коэффициентов активации, как правило, связывают со стратегиями контроля в ЦНС [28-30]. Более существенное возмущающее воздействие, либо новые условия реализации двигательной задачи вынуждают управляющую систему включать ранее не задействованные мышечные модули или гибко комбинировать компоненты внутри таких модулей. Мы наблюдали и увеличение числа извлекаемых модулей и изменение весовых коэффициентов в их структуре, т.е. регуляцию степени участия скелетной мышцы в формировании паттерна активации. Вполне вероятно, что с увеличением глубины дыхания в структуре управляющей системы оказываются задействованы оба названных механизма регуляции на мышечном уровне.

Одно из положений теории иерархической многоуровневой организации движений (о специфической вариативности) указывает на то, что управляющая система допускает большую вариативность по отношению к менее важным компонентам движения, нежели к тем, которые представляют большую важность для успешной реализации двигательной задачи. Выбор важных и менее важных компонент при построении движения может быть осуществлен путем применения соответствующих тактик (стратегий), которые сводятся к поиску рабочих параметров, позволяющих достичь наилучшего приближения к цели [1, 31]. Решение такой задачи возможно в случае эффективного выделения существенных переменных контроля под которыми, вероятно, следует понимать рациональное соотношение величин суставных углов для обеспечения вертикальной устойчивости. Исходя из понимания синергии как гибкой нейронной организации переменных, способствующей стабилизации определенных характеристик многоэлементных систем, определение переменных, на стабилизацию которых направлена деятельность системы, приобретает важное значение. Так, например, было установлено, что две КинС объясняют ковариацию суставов нижних конечностей и туловища во время стояния и раскачивания и направлены на стабилизацию двух переменных: ориентацию туловища и положение центра масс тела [32]. На необходимость выделения стабилизируемых переменных, как неотъемлемой части механизма синергий указывает и исследование по изучению синергий стабилизации позы [9].

Выполненный нами анализ показал стабильные низковариативные связи КинС с движениями грудной клетки и смещением центра масс по сагиттальной оси. Мышечные же синергии демонстрировали лишь среднюю взаимосвязь с названными параметрами. Это свидетельствует о том, что активность мышц, функционирующих в синергии, не способствует напрямую стабилизации таких важных для сохранения вертикальной позы переменных как положение центра масс в пределах площади опоры. На наш взгляд обнаруженные зависимости показателей рекурсии дыхания и смещением центра давления по сагиттальной оси с синергиями на кинематическом уровне являются косвенным отражением центрального управления вертикальной позой. Прямым же доказательством является установление зависимостей выявленных мышечных модулей (синергий) с кинематическими модулями, отражающими сочетанное перемещение нескольких сегментов тела (КинС перем.). Таким образом, мышечная синергетическая активность оказывается направлена на формирование синергий кинематических, которые, в свою очередь, стабилизируют важные для сохранения равновесия переменные. Причем при увеличении возмущающего воздействия (увеличение глубины дыхания) связи синергий с такими переменными усиливаются. Любопытно, что количество МС возрастает при увеличении глубины дыхания, однако снижаются их связи с проявлением синергизма на кинематическом уровне, т.е. для эффективной организации межсуставного взаимодействия и перемещения сегментов тела с целью компенсации более значительных возмущений, связанных с дыханием, управляющая система увеличивает количество мышечных низкоразмерных модулей, но при этом контроль перемещений большинством кинематических модулей осуществляется, преимущественно, одной МС. Роль других МС остается не до конца ясна, возможно, они принимают участие в стабилизации взаимодействия контралатеральных сегментов тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия поддержания вертикальной стойки связана с контролем тазобедренного и шейного сегментов, а при увеличении возмущающего воздействия в синергию оказываются вовлечены и другие сегменты тела. Увеличение глубины дыхания сопровождается включением ранее незадействованных мышечных модулей и изменением степени вовлечения каждой мышцы в процесс регуляции вертикальной позы. Такое включение отражается на временном паттерне активации синергий на мышечном уровне, что проявляется в формировании дополнительных пиков активации в отдельных фазах дыхательно-

го цикла. В процессе поддержания вертикальной устойчивости мышечная активность оказывается в средней степени связана с регуляцией положения общего центра масс, а в большей степени направлена на формирование КинС, включающих изменение величин ряда суставных углов и одно-временное перемещение большинства сегментов тела. Последние в свою очередь стабилизируют важные для сохранения равновесия переменные, причем синергетический контроль на кинематическом уровне по мере увеличения глубины дыхания возрастает.

Финансирование работы. Финансирование осуществлено в рамках плановой работы ФГБОУ ВО "Великолукская государственная академия физической культуры и спорта".

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом Великолукской государственной академии физической культуры и спорта (Великие Луки), протокол № 2 от 14.03.2023 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотруднику Научно-исследовательского института проблем спорта и оздоровительной физической культуры Великолукской государственной академии физической культуры и спорта А.М. Пухову, за помощь в организации исследований.

Вклад авторов в публикацию. С.А. Моисеев — организация и общий контроль исследований, обработка и анализ данных, обзор исследований по теме, работа над текстом рукописи. Е.А. Михайлова — обработка первичных данных, работа над текстом рукописи. С.М. Иванов — обработка первичных данных, работа над фрагментами текста рукописи. Р.М. Городничев — работа над текстом рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966. 349 с.
2. Гельфанд И.М., Гурфинкель В.С., Фомин С.В., Цетлин М.Л. Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. М.: Наука, 1966. 322 с.

3. *d'Avella A.* Modularity for motor control and motor learning // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 957. P. 3.
4. *Scholz J., Schöner G.* The uncontrolled manifold concept: identifying control variables for a functional task // *Exp. Brain Res.* 1999. V. 126. № 3. P. 289.
5. *Latash M.* Motor synergies and the equilibrium-point hypothesis // *Motor Control.* 2010. V. 14. № 3. P. 294.
6. *Munoz-Martel V., Santuz A., Bohm S., Arampatzis A.* Proactive modulation in the spatiotemporal structure of muscle synergies minimizes reactive responses in perturbed landings // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021. V. 9. P. 761766.
7. *Silva P.B., Oliveira A.S., Mrachacz-Kersting N., Kersting U.G.* Effects of wobble board training on single-leg landing neuromechanics // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. V. 28. № 3. P. 972.
8. *Rabbi M.F., Pizzolato C., Lloyd D.G. et al.* Non-negative matrix factorization is the most appropriate method for extraction of muscle synergies in walking and running // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 8266.
9. *Nardon M., Pascucci F., Cesari P. et al.* Synergies stabilizing vertical posture in spaces of control variables // *Neuroscience.* 2022. V. 500. P. 79.
10. *Alexandrov A.V., Frolov A.A., Massion J.* Biomechanical analysis of movement strategies in human forward trunk bending. I. Modeling // *Biol. Cybern.* 2001. V. 84. № 6. P. 425.
11. *Kuznetsov N.A., Riley M.A.* Effects of breathing on multijoint control of center of mass position during upright stance // *J. Mot. Behav.* 2012. V. 44. № 4. P. 241.
12. *Freitas S.M., Duarte M., Latash M.L.* Two kinematic synergies in voluntary whole-body movements during standing // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 2. P. 636.
13. *Clavel L., Attali V., Rivals I. et al.* Decreased respiratory-related postural perturbations at the cervical level under cognitive load // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. V. 120. № 5. P. 1063.
14. *Altenburger K., Bumke O., Foerster O.* Allgemeine neurologie. Berlin: Handbuch der Neurologie, 1937. 747 p.
15. *Моисеев С.А., Пухов А.М., Михайлова Е.А., Городничев Р.М.* Методологические и вычислительные аспекты извлечения обширных мышечных синергий при локомоциях умеренной интенсивности // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* 2021. Т. 108. № 1. С. 24.
16. *Радченко С.* Методология регрессионного анализа: монография. Киев: Корнійчук, 2011. 375 с.
17. *Nashner L.M., McCollum G.* The organization of human postural movements: a formal basis and experimental synthesis // *Behav. Brain Sci.* 1985. V. 8. № 1. P. 135.
18. *Kweon M., Son S.M., Kwon Y.H.* The effect of aging on respiratory synergy // *J. Phys. Ther. Sci.* 2015. V. 27. № 4. P. 997.
19. *Schmid M., Conforto S., Bibbo D., D'Alessio T.* Respiration and postural sway: detection of phase synchronizations and interactions // *Hum. Mov. Sci.* 2004. V. 23. № 2. P. 105.
20. *Hamaoui A., Gonneau E., Le Bozec S.* Respiratory disturbance to posture varies according to the respiratory mode // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 21. № 475(3). P. 141.
21. *Моисеев С.А., Городничев Р.М.* Вариативность пространственно-временной структуры двигательных синергий при локомоциях различной интенсивности // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 4. С. 22.
22. *Escalona M.J., Bourbonnais D., Goyette M. et al.* Effects of varying overground walking speeds on lower-extremity muscle synergies in healthy individuals // *Motor Control.* 2021. V. 25. № 2. P. 234.
23. *Santuz A., Brüll L., Ekizos A. et al.* Neuromotor dynamics of human locomotion in challenging settings // *iScience.* 2020. V. 23. № 1. P. 100796.
24. *Hodges P.W., Gurfinkel V.S., Brumagne S. et al.* Coexistence of stability and mobility in postural control: evidence from postural compensation for respiration // *Exp. Brain Res.* 2002. V. 144. № 3. P. 293.
25. *Krishnamoorthy V., Goodman S., Zatsiorsky V., Latash M.L.* Muscle synergies during shifts of the center of pressure by standing persons: identification of muscle modes // *Biol. Cybern.* 2003. V. 89. № 2. P. 152.
26. *Tresch M.C., Cheung V.C., d'Avella A.* Matrix factorization algorithms for the identification of muscle synergies: evaluation on simulated and experimental data sets // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 4. P. 2199.
27. *Bizzi E., Cheung V.C.* The neural origin of muscle synergies // *Front. Comput. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 51.
28. *Torres-Oviedo G., Ting L.* Subject-specific muscle synergies in human balance control are consistent across different biomechanical contexts // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 6. P. 3084.
29. *Munoz-Martel V., Santuz A., Ekizos A., Arampatzis A.* Neuromuscular organisation and robustness of postural control in the presence of perturbations // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 12273.
30. *Hagio S., Ishihara A., Terada M. et al.* Muscle synergies of multidirectional postural control in astronauts on Earth after a long-term stay in space // *J. Neurophysiol.* 2022. V. 127. № 5. P. 1230.
31. *Гельфанд И., Цетлин М.* О некоторых способах управления сложными системами // *УМН.* 1962. Т. 17. № 1(103). С. 3.
32. *Freitas S.M., Duarte M., Latash M.L.* Two kinematic synergies in voluntary whole-body movements during standing // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 2. P. 636.

REFERENCES

1. *Bernshhtejn N.A.* [Essays on the physiology of movement and the physiology of activity]. M.: Medicina, 1966. 349 p.

2. *Gel'fand I.M., Gurfinkel' V.S., Fomin S.V., Cetlin M.L.* [Models of the structural and functional organization of some biological systems]. M.: Nauka, 1966. 322 p.
3. *d'Avella A.* Modularity for motor control and motor learning // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 957. P. 3.
4. *Scholz J., Schöner G.* The uncontrolled manifold concept: identifying control variables for a functional task // *Exp. Brain Res.* 1999. V. 126. № 3. P. 289.
5. *Latash M.* Motor synergies and the equilibrium-point hypothesis // *Motor Control.* 2010. V. 14. № 3. P. 294.
6. *Munoz-Martel V., Santuz A., Bohm S., Arampatzis A.* Proactive modulation in the spatiotemporal structure of muscle synergies minimizes reactive responses in perturbed landings // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021. V. 9. P. 761766.
7. *Silva P.B., Oliveira A.S., Mrachacz-Kersting N., Kersting U.G.* Effects of wobble board training on single-leg landing neuromechanics // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. V. 28. № 3. P. 972.
8. *Rabbi M.F., Pizzolato C., Lloyd D.G. et al.* Non-negative matrix factorization is the most appropriate method for extraction of muscle synergies in walking and running // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 8266.
9. *Nardon M., Pascucci F., Cesari P. et al.* Synergies stabilizing vertical posture in spaces of control variables // *Neuroscience.* 2022. V. 500. P. 79.
10. *Alexandrov A.V., Frolov A.A., Massion J.* Biomechanical analysis of movement strategies in human forward trunk bending. I. Modeling // *Biol. Cybern.* 2001. V. 84. № 6. P. 425.
11. *Kuznetsov N.A., Riley M.A.* Effects of breathing on multijoint control of center of mass position during upright stance // *J. Mot. Behav.* 2012. V. 44. № 4. P. 241.
12. *Freitas S.M., Duarte M., Latash M.L.* Two kinematic synergies in voluntary whole-body movements during standing // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 2. P. 636.
13. *Clavel L., Attali V., Rivals I. et al.* Decreased respiratory-related postural perturbations at the cervical level under cognitive load // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. V. 120. № 5. P. 1063.
14. *Altenburger K., Bumke O., Foerster O.* Allgemeine neurologie. Berlin: Handbuch der Neurologie, 1937. 747 p.
15. *Moiseev S.A., Pukhov A.M., Mikhailova E.A., Gorodnichev R.M.* Methodological and computational aspects of extracting extensive muscle synergies in moderate-intensity locomotions // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2022. V. 58. № 1. P. 88.
16. *Radchenko S.* [Regression analysis methodology]. Kiev: Kornijchuk, 2011. 375 p.
17. *Nashner L.M., McCollum G.* The organization of human postural movements: a formal basis and experimental synthesis // *Behav. Brain Sci.* 1985. V. 8. № 1. P. 135.
18. *Kweon M., Son S.M., Kwon Y.H.* The effect of aging on respiratory synergy // *J. Phys. Ther. Sci.* 2015. V. 27. № 4. P. 997.
19. *Schmid M., Conforto S., Bibbo D., D'Alessio T.* Respiration and postural sway: detection of phase synchronizations and interactions // *Hum. Mov. Sci.* 2004. V. 23. № 2. P. 105.
20. *Hamaoui A., Gonneau E., Le Bozec S.* Respiratory disturbance to posture varies according to the respiratory mode // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 21. № 475(3). P. 141.
21. *Moiseev S.A., Gorodnichev R.M.* Motor synergies structure variability in different intensity locomotions // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 4. P. 370.
22. *Escalona M.J., Bourbonnais D., Goyette M. et al.* Effects of varying overground walking speeds on lower-extremity muscle synergies in healthy individuals // *Motor Control.* 2021. V. 25. № 2. P. 234.
23. *Santuz A., Brüll L., Ekizos A. et al.* Neuromotor dynamics of human locomotion in challenging settings // *iScience.* 2020. V. 23. № 1. P. 100796.
24. *Hodges P.W., Gurfinkel V.S., Brumagne S. et al.* Coexistence of stability and mobility in postural control: evidence from postural compensation for respiration // *Exp. Brain Res.* 2002. V. 144. № 3. P. 293.
25. *Krishnamoorthy V., Goodman S., Zatsiorsky V., Latash M.L.* Muscle synergies during shifts of the center of pressure by standing persons: identification of muscle modes // *Biol. Cybern.* 2003. V. 89. № 2. P. 152.
26. *Tresch M.C., Cheung V.C., d'Avella A.* Matrix factorization algorithms for the identification of muscle synergies: evaluation on simulated and experimental data sets // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 4. P. 2199.
27. *Bizzi E., Cheung V.C.* The neural origin of muscle synergies // *Front. Comput. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 51.
28. *Torres-Oviedo G., Ting L.* Subject-specific muscle synergies in human balance control are consistent across different biomechanical contexts // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 6. P. 3084.
29. *Munoz-Martel V., Santuz A., Ekizos A., Arampatzis A.* Neuromuscular organisation and robustness of postural control in the presence of perturbations // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 12273.
30. *Hagio S., Ishihara A., Terada M. et al.* Muscle synergies of multidirectional postural control in astronauts on Earth after a long-term stay in space // *J. Neurophysiol.* 2022. V. 127. № 5. P. 1230.
31. *Gel'fand I.M., Tsetlin M.L.* [Some methods of control for complex systems] // *Uspekhi Mat. Nauk.* 1962. V. 17. № 1(103). P. 3.
32. *Freitas S.M., Duarte M., Latash M.L.* Two kinematic synergies in voluntary whole-body movements during standing // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 2. P. 636.

The Structure of Functional Synergy That Ensures the Preservation of the Orthograde Posture of a Person

S. A. Moiseev^{a, *}, S. M. Ivanov^a, E. A. Mikhailova^a, R. M. Gorodnichev^a

^aVelikiye Luki State Academy of Physical Education and Sports, Velikiye Luki, Russia

**E-mail: sergey_moiseev@vlgafc.ru*

The paper considers the process of interaction of individual muscles and muscle groups serving various joints of the body in order to stabilize vertical stability disorders caused by respiratory movements of the chest. The most significant control variables in the process of regulation of intermuscular interaction in order to maintain the stability of the vertical position of the body are considered. The analysis was performed using factorization of muscle electrical activity data, values of articular angles and movements of body segments. It was found that the strategy of maintaining a vertical stance is associated with the control of the hip and neck segments, and with an increase in the disturbing effect, other segments of the body are involved in synergy. An increase in the depth of breathing is accompanied by the inclusion of previously unused muscle modules and a change in the degree of involvement of each muscle in the process of regulating the vertical posture. Such inclusion is reflected in the temporal pattern of activation of synergies at the muscular level, which manifests itself in the formation of additional activation peaks in individual phases of the respiratory cycle. In the process of maintaining vertical stability, muscle activity is moderately associated with the regulation of the position of the general center of mass, and is more directed at the formation of kinematic synergies, including changes in the values of a number of articular angles and simultaneous movement of most body segments. The latter, in turn, stabilize variables important for maintaining equilibrium, and synergetic control at the kinematic level increases as the depth of breathing increases.

Keywords: muscle synergy, respiratory synergy, stability stabilization, inter-articular interaction, motor control.

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВКИ ДИСКРЕТНОГО РАССЛАБЛЕНИЯ МЫШЦ РУКИ И ТОНКО-КООРДИНАЦИОННОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ПРОПРИОЦЕПТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ

© 2024 г. Е. С. Иконникова^{1, 2}, А. А. Мельников^{2, *}, Р. Х. Люкманов¹,
А. С. Клочков¹, Н. А. Супонева¹

¹ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Российский университет спорта "ГЦОЛИФК", Москва, Россия

*E-mail: meln1974@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023 г.

После доработки 03.03.2024 г.

Принята к публикации 06.03.2024 г.

Проприоцепция вносит важный вклад в регуляцию скоростных, силовых и пространственных параметров движений, определяя уровень владения двигательными навыками. Однако эффективность различных тренировочных подходов в отношении произвольного проприоцептивного контроля целевых мышц изучена недостаточно. В данной работе исследовали эффективность трех видов манипулятивных тренировок: 1) тонкой координационной, 2) дискретного мышечного расслабления и 3) их сочетания в отношении точности воспроизведения: а) углового отклонения джойстика от вертикали и б) статических мышечных усилий в процессе пронации и супинации джойстика. В исследовании приняли участие 40 молодых (18–35 лет), физически активных добровольцев, которые рандомизированно составили 4 группы по 10 чел.: "Контроль" (отсутствие тренировок), "Координация" (тренировка прохождения аналога щелевого лабиринта тонким щупом), "Дискретное расслабление" (тренировка дискретного мышечного расслабления пронаторов и супинаторов предплечья), "Сочетанная" (совместная тренировка прохождения лабиринта и дискретного расслабления). До и после тренировок ($n = 10$) оценивали: 1) точность воспроизведения отклонения кистевого джойстика от вертикали на 20, 50, 80 град и 2) точность воспроизведения степени постепенно развиваемого изометрического сокращения в нисходящем, восходящем направлениях и дискретного достижения какого-либо уровня (20, 50 и 80% от максимального усилия) путем пронации/супинации кистевого джойстика. Установлено, что координационная тренировка увеличивала длину проходимого пути лабиринта за 3 мин при меньшем количестве ошибок, а также повышала проприоцептивную точность воспроизведения угла отклонения джойстика в 20 град. В группе "Дискретное расслабление" после тренировки снизились средний модуль ошибок воспроизведения нисходящего, восходящего и дискретного усилия при супинации, а также средний модуль ошибок воспроизведения нисходящего, восходящего и дискретного усилий при пронации предплечья. При этом каких-либо изменений точности воспроизведения угловых положений джойстика в данной группе не обнаружено. В группе "Сочетанная" тренировки привели к увеличению точности воспроизведения восходящих и нисходящих усилий при пронации, а также точности нисходящих усилий при супинации предплечья. Кроме того, в этой группе выявлено снижение модуля ошибки при воспроизведении наклона джойстика на 50 град путем супинации. Корреляционный анализ не выявил положительных связей между тренировочными изменениями проприоцептивного контроля разной модальности. Таким образом, используемые тренировочные воздействия на мышцы предплечья оказывают специфическое влияние на проприоцептивный контроль мышечного усилия и пространственного положения суставов руки. Высокая эффективность тренировки дискретного расслабления в отношении точности произвольных усилий позволяет рекомендовать ее использование с целью повышения уровня владения двигательными навыками руки.

Ключевые слова: проприоцептивная точность, силовая проприоцепция, проприоцепция положения сустава, манипулятивная координация, тренировка дискретного расслабления.

DOI: 10.31857/S0131164624030047, **EDN:** BUTEZK

Регуляция произвольных движений рук, а также двигательное обучение обеспечиваются нейрональными механизмами прямой и обратной связи, ключевую роль в которых играет частично осознаваемая сенсорная информация, поступающая от проприорецепторов мягких тканей и суставов. Интеграция проприоцептивной и другой сенсорной информации в центральной нервной системе (ЦНС) обуславливает эффективное, то есть наименее энергозатратное и при этом прецизионное и быстрое выполнение движений с точной регуляцией соответствующего напряжения и расслабления мышц [1, 2–4].

В настоящее время для совершенствования спортивных навыков, а также для реабилитации неврологических двигательных нарушений в руках преимущественно используются различные методы координационной и силовой тренировки, а также упражнения, направленные на увеличение произвольности сенсомоторного контроля напряжения мышц: например, для оптимальной коактивации или реактивации мышц-агонистов и антагонистов [1].

Вместе с тем, в ряде работ показано, что целевое снижение мышечного напряжения по сравнению с его увеличением — это не менее сложный в управлении процесс, активно задействующий механизмы нейропластичности [5, 6]. Установлено, что во время дискретного расслабления мышц плеча время реакции меньше, однако точность развиваемого усилия всегда ниже, чем при генерации такого же усилия этой мышцей [7–8]. Результаты исследований убедительно показывают, что эффективное управление мышцами у спортсменов и достижение высоких результатов в спорте тесно связаны со способностью к расслаблению и точностью снижения усилия мышц [5, 9]. В связи с этим, особый интерес представляют методы тренировки целенаправленного расслабления мышц, в несоизмеримо меньшей степени представленные в рутинной спортивной или нейрореабилитационной практике. Кроме того, работы, посвященные изучению роли проприоцептивного контроля в течение тренировок с использованием упражнений на расслабление, отсутствуют.

Целью данной работы было сопоставить эффективность тренировки дискретного (ступенчатого) мышечного расслабления с курсом тонко-координационной тренировки мышц предплечья и их сочетанного воздействия на проприоцептивный контроль.

Для оценки проприоцептивного контроля тренируемых мышц авторы настоящей статьи использовали показатели точности активного воспроизведения угла отклонения кистевого джойстика от вертикали, которое характеризует чувство пространственного положения пред-

плечья (пространственная проприоцепция), в большей мере, зависящее от контроля суставных углов в локтевом и лучезапястном суставах, и точности активного воспроизведения статического усилия при пронации и супинации неподвижного кистевого джойстика (или силовая проприоцепция) [4].

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 40 здоровых добровольцев (из них — 20 мужчин) в возрасте 18–35 лет, с правосторонним мануальным профилем, определенного при помощи опросника М. Аннет, которые рандомизированно составили 4 группы по 10 чел. Группа "Контроль" ($n = 10$, 4 муж/6 жен, возраст — 21.7 ± 1.3 лет) не выполняла никаких специальных тренировочных воздействий на мышцы рук в течение исследования. Группа "Координация" ($n = 10$, 5 муж/5 жен, возраст — 24.8 ± 3.8 лет) проходила курс координационной тренировки тонкой моторики правой руки. Группа "Дискретное расслабление" ($n = 10$, 7 жен/3 муж, возраст 21.5 ± 1.8 лет) тренировалась по методике произвольного дискретного расслабления мышц-пронаторов и супинаторов правого предплечья. Группа "Сочетанная" ($n = 10$, 3 жен/7 муж, возраст 23.9 ± 3.7 лет) тренировалась по методике сопряженного воздействия на мышцы предплечья, включавшей прохождение лабиринта и произвольное дискретное расслабление пронаторов и супинаторов предплечья.

Программа тренировок. Курс тренировок в экспериментальных группах содержал 10 занятий продолжительностью 30 мин каждое в течение двух недель. Все занятия и тестирования проходили в индивидуальном формате в специализированном кабинете. Во время тестирования и тренировок испытуемые сидели на стуле без спинки за столом, левая рука располагалась на столе в расслабленном положении ладонью вниз, правая рука выполняла тренировочные задания. Выполнение тренировочных и тестовых заданий осуществляли при постоянном контроле исследователя, который располагался непосредственно рядом с испытуемым и следил: 1) за позой тела и положением рук испытуемого, 2) выполнением задания, осуществляя комментарии в случае необходимости.

1. Координационные тренировки тонкой моторики правой руки заключались в выполнении упражнения "Лабиринт" (рис. 1), в течение которого испытуемый непрерывно проводил металлическим крючком (внутренний диаметр кольца — 23 мм) вдоль проволочного лабиринта (длина 82 см, толщина 3 мм) в обоих направлениях в течение 5 мин.

Основными задачами для добровольца в этом упражнении были максимальная скорость прохождения лабиринта и наименьшее количество касаний крючком — ошибок. В случае касания крючка о лабиринт звучал сигнал об ошибке и движение крючка останавливали до окончания сигнала с последующим возобновлением упражнения. Общее время тренировки составляло 30 мин и включало 3 блока по 10 мин: 5 мин упражнение с лабиринтом и 5 мин отдыха.

2. Тренировку дискретного расслабления мышц-пронаторов и супинаторов правого предплечья проводили с использованием неподвижного деревянного джойстика для реализации изометрического сокращения (рис. 2).

Испытуемый, удерживая кистью джойстик, выполнял изометрическое сокращение мышц-пронаторов или супинаторов предплечья с последующим постепенным расслаблением до заданного уровня, ориентируясь на зрительную обратную связь по электромиограмме (ЭМГ). Данный методический подход для тренировки расслабления мышц рук и ног был апробирован в работах [7, 8]. Степень мышечного напряжения определяли с помощью регистрации накожной огибающей ЭМГ (АПК "Траст-М", "Neurocore", Москва) в области проекции круглого пронатора предплечья (для оценки пронации) и наружной головки бицепса плеча (для оценки супинации).

На первом этапе производили регистрацию максимальной амплитуды ЭМГ с измерением в микровольтах на фоне супинации и пронации, которая отображалась в процентах от максимального произвольного силы (МПС) и представля-

лась на мониторе в виде столбика с цифровым значением. Затем участник создавал усилие, равное 80% от МПС с помощью изометрического сокращения мышц-пронаторов или супинаторов предплечья, контролируя его с помощью зрительной обратной связи. По команде исследователя испытуемый последовательно снижал уровень сокращения с 80 до 60%, до 40%, до 20% и до полного расслабления (0% от МПС). Время удержания усилия на каждом уровне составляло около 3 с. Период тренировки дискретного расслабления мышц-пронаторов составлял 150 с, супинаторов — 150 с, далее следовал период отдыха продолжительностью 5 мин. Таким образом, в течение тренировки испытуемые выполняли 3 блока по 10 мин: 2.5 мин — пронация, 2.5 мин — супинация, 5 мин — отдых.

3. Сочетанная тренировка содержала чередующиеся блоки упражнений по "Дискретному расслаблению" (5 мин) и "Координации" (5 мин) без периодов отдыха.

Методы оценки проприоцептивной точности. Тестирование проприоцептивной точности, а также контрольное прохождение лабиринта проводили дважды: за 1 день до начала тренировочного цикла и на следующий день после окончания тренировок.

Оценка эффективности тренировок в совершенствовании прохождения лабиринта. Эффективность тренировок оценивали по количеству

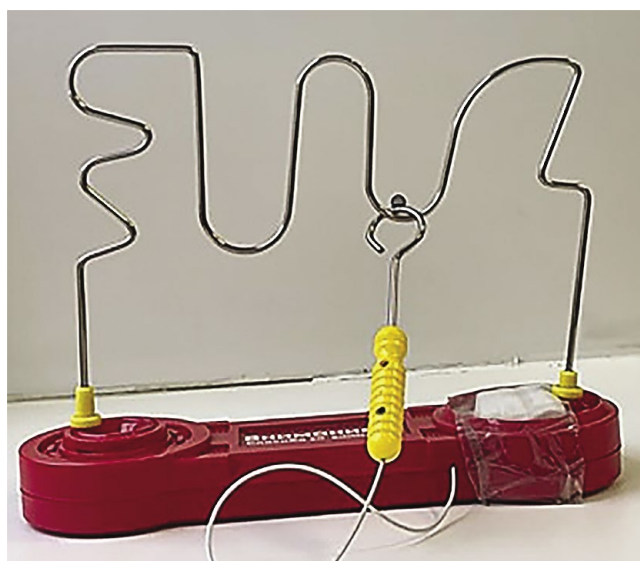


Рис. 1. Лабиринт, используемый для мануальной координационной тренировки в группе "Координация".



Рис. 2. Ручной джойстик, используемый для тренировки дифференцированного расслабления мышц-пронаторов и супинаторов предплечья.

ошибок во время прохождения лабиринта и длине пути лабиринта, пройденного за 3 мин. Ошибкой считали касание крючком железного лабиринта, которое сопровождалось звуковым сигналом и кратковременной остановкой движения для возобновления (после окончания звука) бесконтактного положения крючка в лабиринте. Пройденный за 3 мин путь лабиринта измеряли с точностью до 3 мм. При первом посещении испытуемый только знакомился с удержанием и вращением крючка вне лабиринта.

Оценка точности воспроизведения уровня изометрического сокращения при пронации и супинации предплечья (силовой проприоцепции). Точность воспроизведения изометрического усилия тестировали отдельно для супинации и пронации правого предплечья. Испытуемому давали инструкцию оказывать вращающее усилие заданного уровня на неподвижный кистевой джойстик. Воспроизведение мышечного усилия пронации и супинации предплечья проводили по трем отдельным схемам (после определения МПС): 1) точность воспроизведения усилия в нисходящем направлении, (дискретное расслабление): 0% (исходное усилие) → 80% → 50% → 20% МПС; 2) точность воспроизведения усилия в восходящем направлении без периодов расслабления (дискретное изометрическое сокращение): 0% → 20% → 50% → 80% МПС; 3) точность воспроизведения дискретного изометрического сокращения в восходящем направлении с периодами расслабления (3 с): 0% → 20% → 0% → 50% → 0% → 80% МПС.

Сначала испытуемый воспроизводил тестируемую схему развития усилия с открытыми глазами и зрительной обратной связью по ЭМГ с заданием запомнить заданные уровни мышечного усилия. Время удержания усилия задавалось исследователем и составляло 3 с. Далее испытуемый закрывал глаза и воспроизводил тестируемую схему развития усилия в течение трех попыток, из которых для анализа рассчитывали среднее значение.

Оценка точности активного воспроизведения угла отклонения кистевого джойстика от вертикали при пронации и супинации предплечья (пространственной проприоцепции). Во время тестирования испытуемый находился в таком же положении, как и при тестировании уровня изометрического усилия. При тестировании был использован джойстик из реабилитационного устройства "Pablo" ("Tyromotion", Австрия). Угол отклонения джойстика от вертикали во фронтальной плоскости во время пронации и супинации предплечья определяли встроенным в джойстик гониометром.

На первом этапе испытуемый с открытыми глазами супинировал джойстик последовательно: на 20, 50 и 80 град, используя зрительную обратную связь на экране монитора, и запоминал

ощущения в руке на фоне заданного угла наклона джойстика. На втором этапе проводили трехкратное воспроизведение углового отклонения джойстика от вертикали путем супинации с закрытыми глазами, из которых для дальнейшего анализа рассчитывали среднее значение. Ту же процедуру проводили для оценки пространственной проприоцепции пронации.

Методы обработки данных. Точность воспроизведения заданного уровня мышечного усилия оценивали с помощью показателя — модуль ошибки (МО, %), равного модулю разницы целевого и воспроизводимого усилия, рассчитанного по формуле:

$$МО = [F_{ц\text{у}}(\%) - F_{в\text{у}}(\%)], \quad (1)$$

где МО — модуль ошибки в %; $F_{ц\text{у}}$ — целевой уровень усилия в %; $F_{в\text{у}}$ — воспроизводимый уровень усилия с закрытыми глазами в %. Например, $F_{ц\text{у}} = 80\%$; $F_{в\text{у}} = 85\%$, тогда $МО\ 80\% = [80 - 85] = [-5] = 5\%$. Показатель МО рассчитывали для уровней 80, 50, 20% по всем трем схемам развития усилия.

Точность воспроизведения угла отклонения джойстика от вертикали для пронации и отдельно для супинации оценивали с помощью показателя — модуль ошибки (МО, град), равного модулю разницы целевого и воспроизводимого угла отклонения джойстика, рассчитанного по формуле:

$$МО = [F_{ц\text{у}}(\text{град}) - F_{в\text{у}}(\text{град})], \quad (2)$$

где МО — модуль ошибки в град; $F_{ц\text{у}}$ — целевой угол в град; $F_{в\text{у}}$ — воспроизводимый угол с закрытыми глазами в град. Например, $F_{ц\text{у}} = 80$ град; $F_{в\text{у}} = 85$ град, тогда $МО = [80 - 85] = [-5] = 5$ град. Данный показатель рассчитывали для трех углов наклона джойстика, равных 80, 50, 20 град, а также определяли *средний* МО для них же — отдельно для пронации и супинации.

Статистика. По данным критерия *Shapiro-Wilk* значительная часть показателей имела ненормальное распределение, поэтому они представлены как медиана (Me) и межквартильный размах [25%-75%]. Различия между всеми группами ($n = 4$) определяли с помощью непараметрического однофакторного анализа *Kruskal-Wallis ANOVA*. Парные сравнения были выполнены с помощью критерия *Mann-Whitney*. Значение p парных сравнений представлено с учетом поправки Бонферрони на 4 группы. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$, $p < 0.1$ рассматривали как тенденцию. Значимость изменений показателей после тренировочного периода в группах был определена с помощью парного критерия *Wilcoxon*. Для всех показателей определяли величину изменения за тренировочный период относительно исходного уровня (Δ). Корреляционный анализ проводили с изменениями показателей за тренировочный период (Δ) с помощью ранговой корреляции *Spear-*

man (r). Расчеты были выполнены в программе "Statistica v12, Statsoft".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность тренировочных программ в совершенствовании прохождения лабиринта. У испытуемых, тренировка которых включала прохождение лабиринта (группы "Координация" и "Сочетанная"), произошло снижение количества ошибок во время прохождения лабиринта ($p < 0.01$ для обеих групп, рис. 3) и длины пройденного пути ($p < 0.05$ для обеих групп, рис. 4). При этом в группах "Координация" и "Сочетанная" длина проходимого пути после тренировочного курса стала больше, а величина ошибок — меньше, чем в группах "Контроль" и "Силовое расслабление". В группах "Контроль" и "Силовое расслабление" эффективность прохождения лабиринта за период эксперимента не изменилась.

Влияние тренировочных программ на точность воспроизведения углового отклонения джойстика от вертикали. В группе "Координация" выявлено существенное снижение среднего МО воспроизведения трех угловых положений джойстика: на 1.7 град ($p = 0.037$) при пронации (табл. 1), в основном за счет уменьшения МОпрон.20 град (-3.5 град, $p = 0.085$).

В группе "Сочетанная" установлено снижение МОсуп.50 град (-6 град, $p = 0.015$) и тенденция к уменьшению среднего МОсуп (-3.3 град, $p = 0.059$).

В группе "Контроль" выявлена тенденция к уменьшению МОпрон.50 град (-4 град, $p = 0.07$).

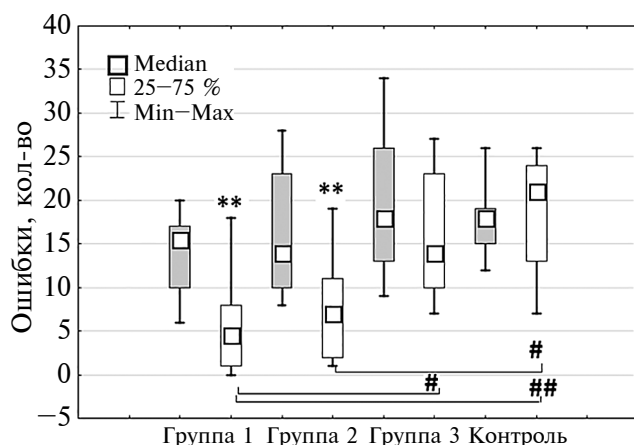


Рис. 3. Количество ошибок во время прохождения "Лабиринта" в группах до и после эксперимента (медиана $\pm$ 25–75% $\pm$ минимальное и максимальное значение).

Серые прямоугольники — до, белые прямоугольники — после эксперимента. Группа 1 — "Координация", группа 2 — "Сочетанная", группа 3 — "Силовое расслабление".

Существенных различий в изменениях точности воспроизведения угловых положений джойстика путем супинации или пронации предплечья за период тренировок между группами с помощью метода ANOVA не выявлено (табл. 1).

Влияние тренировочных программ на точность воспроизведения уровня изометрического сокращения при супинации

Точность супинации нисходящего усилия. В группе "Координация" не установлено существенных изменений МОсуп с усилием 80, 50 и 20% в нисходящем порядке (табл. 2). В группе "Сочетанная" выявлена позитивная тенденция к снижению среднего МОсуп (-6.3% , $p < 0.1$) за счет снижения МОсуп.50 Э (-8% , $p < 0.05$). В группе "Дискретное расслабление" установлено снижение МОсуп.80 (-27% , $p < 0.05$), МОсуп.50 (-17% , $p < 0.01$) и среднего МО для всех усилий (-14.0% , $p < 0.01$). Причем величины МОсуп.50 ($p < 0.01$) и МОсуп.80 ($p < 0.05$) после тренировочного курса стали ниже, чем в "Контроле".

Тренировка дискретного расслабления была более эффективной в снижении МОсуп.50 ($p < 0.05$), а также среднего МОсуп ($p < 0.05$) по сравнению с координационной тренировкой.

Точность супинации восходящего усилия. В группе "Координация" точность воспроизведения усилий при супинации на 80, 50 и 20% от МПС в восходящем порядке не изменилась (табл. 2).

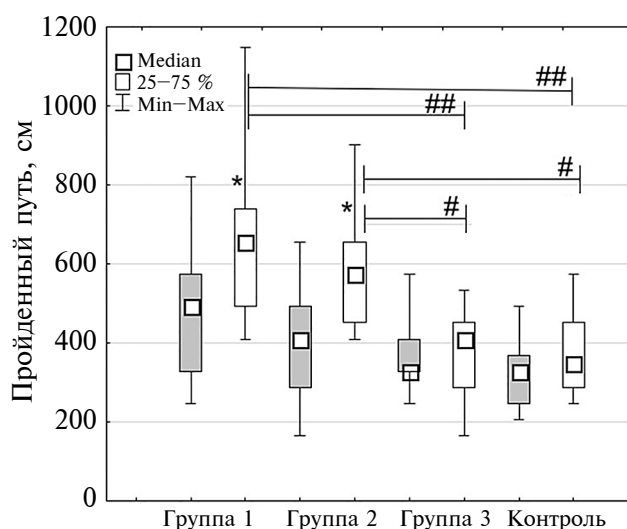


Рис. 4. Пройденный путь лабиринта за 3 мин в группах до и после курса тренировок (медиана $\pm$ 25–75% $\pm$ минимальное и максимальное значение).

Серые прямоугольники — до, белые прямоугольники — после эксперимента. Группа 1 — "Координация", группа 2 — "Сочетанная", группа 3 — "Силовое расслабление". * — $p < 0.05$ по сравнению с До тренировки по парному критерию Вилкоксона. #/## — $p < 0.05/0.01$ по сравнению со значениями в группе после тренировки по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Таблица 1. Показатели точности воспроизведения угловых отклонений джойстика от вертикали при пронации и супинации предплечья в группах до и после тренировочного курса (Me [25%–75%])

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	ANOVA K-W, p
	Координация	Сочетанная	Силовое расслабление	Контроль	
Модуль ошибки угловых отклонений при супинации джойстика					
МОсуп.20 град (град). До	5 [3–7]	10.5 [4.0–15.0]	4 [3–7]	5 [2–5]	0.309
МОсуп.20 град (град). После	5.5 [2.0–11.0]	8.5 [6.0–13.0]	7.0 [2.0–8.0]	9 [5–11]	0.496
ΔМОсуп.20 град (град)	–0.5 [–3.0–6.0]	–2.0 [–3.0––1.0]	0.0 [–1.0–2.0]	4.0 [–1.0–5.0]	0.370
МОсуп.50 град (град). До	6.5 [3.0–12.0]	9.5 [6.0–17.0]	5.0 [4.0–13.0]	10 [6–11]	0.506
МОсуп.50 град (град). После	2.5 [1–4]	5.5 [3.0–9.0]*	2 [1.0–7.0]	6 [4–6.0]	0.447
ΔМОсуп.50 град (град)	–3.5 [–8.0––1.0]	–6 [–8––1]	–1 [–2–0]	–2 [–5–3]	0.421
МОсуп.80 град (град). До	8 [5–12]	8 [6–14]	5 [3–14]	5 [2–15]	0.741
МОсуп.80 град (град). После	5 [1–16]	7 [4–9]	6 [3–7]	4 [1–7]	0.686
ΔМОсуп.80 град (град).	–3 [–10–2]	–1 [–6–1]	–1 [–4–3]	0 [–11–5]	0.964
Средний МОсуп (град). До	7.2 [5.0–9.7]	10.2 [7.0–14.3]	5.3 [4.0–10.7]	9.0 [4.3–11.3]	0.384
Средний МОсуп (град). После	4.5 [3.7–10.0]	7.7 [6.0–11.3]#	4.3 [3.7–9.0]	5.7 [5.0–7.3]	0.548
ΔСредний МОсуп (град)	–3.3 [–5.3–1.7]	–3.3 [–5.7––0.7]	–0.7 [–1.7–2.3]	0.7 [–3.7–2.3]	0.574
Модуль ошибки угловых отклонений при пронации джойстика					
МОпрон.20 град (град). До	7 [5–1]	8 [4–12]	3 [2–4] ^l	4 [2–6]	0.012
МОпрон.20 град (град). После	4 [3–7.0]#	9 [6–11]	3 [2–8]	3 [2–7]	0.050
ΔМОпрон.20 град (град).	–3.5 [–6.0–0]	1 [–4–6]	0 [–2–5]	0 [0–2]	0.224
МОпрон.50 град (град). До	6 [3–9]	5 [3–13]	8 [5–8]	8 [5–10]	0.639
МОпрон.50 град (град). После	4 [2–8]	3.5 [2–5]	5 [5–8]	4 [1–8]*	0.776
ΔМОпрон.50 град (град)	–0.5 [–6.0–1.0]	0.5 [–11.0–2.0]	0 [–7–1]	–4 [–8–0]	0.842
МОпрон.80 град (град). До	5.5 [2.0–18.0]	6.5 [2.0–8.0]	3.0 [2.0–14.0]	10.0 [6.0–18.0]	0.541
МОпрон.80 град (град). После	5 [2–9]	2 [1–5]	5 [4–9]	5 [3–7]	0.287
ΔМОпрон.80 град (град)	–4 [–9–6]	–3.5 [–6.0–2.0]	–2.0 [–9–2]	–3 [–9––1]	0.936
Средний МОпрон (град). До	7.0 [5.0–10.7]	6.2 [4.7–8.3]	3.7 [2.3–12.3]	6.7 [5.3–10.3]	0.796
Средний МОпрон (град). После	5.2 [3.3–7.0]*	5.0 [4.3–6.3]	5.3 [4.0–7.0]	4.7 [4.3–6.7]	0.976
ΔСредний МОпрон (град)	–1.7 [–6.7––0.7]	–0.8 [–1.7–1.7]	–0.3 [–4.7–2.3]	–2.3 [–6.3–1.0]	0.737

Примечание: МО — модуль ошибки углового отклонения джойстик от вертикали, суп — супинация, прон — пронация. #/*/** — $p < 0.1/0.05/0.01$ в группах по сравнению с До. *ANOVA K-W* — различия между всеми группами по данным однофакторного анализа *Kruskal-Wallis*. 1, 2, 3, 4 (4') — $p < 0.05 (< 0.1)$ по сравнению с 1, 2, 3, 4 группами соответственно по данным критерия *Mann-Whitney* с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 2. Точность силовой проприоцепции при супинации по различным схемам усилия до и после тренировочного курса (Ме [25%–75%])

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	ANOVA K–W, p
	Координация	Сочетанная	Силовое расслабление	Контроль	
Модуль ошибки воспроизведения нисходящего усилия (0% → 80% → 50% → 20%) при супинации					
МОсуп.80, %, До	15 [5–23] ³	24 [17–30]	30 [27–37] ¹	23 [20–35]	0.034
МОсуп.80, %, После	15 [5–20]	17 [3–33]	5 [3–12]*, ⁴	30 [23–37]	0.044
ΔМОсуп.80, %	–1 [–10–14]	–16 [–20–7]	–27 [–30––5] ⁴	3 [1–7]	0.024
МОсуп.50, %, До	13 [10–23]	18 [15–27]	23 [20–27]	25 [18–33]	0.199
МОсуп.50, %, После	17 [7–23]	14 [3–22]*	3 [2–17]**, ⁴	22 [18–27]	0.072
ΔМОсуп.50, %	–3 [–7–7] ³	–8 [–12––5]	–17 [–18––7] ^{1, 4}	–2 [–6–0]	0.008
МОсуп.20, %, До	7 [0–12]	5 [2–8]	3 [3–7]	7 [2–7]	0.963
МОсуп.20, % После	3 [0–12]	8 [3–10]	5 [2–7]	3 [0–7]	0.620
ΔМОсуп.20, %	0 [–4–0]	–1 [–2–5]	–2 [–2–4]	–1 [–5–1]	0.765
Среднее МОсуп, %, До	12.3 [8.3–16.7]	14.8 [13.3–19.7]	19.0 [17.3–23.0]	18.3 [15.0–21.7]	0.085
Среднее МОсуп, %, После	10.5 [7.7–14.3]	14.2 [5.0–20.7] [#]	6.3 [3.3–7.3]**, ⁴	17.0 [16.0–22.0]	0.068
ΔСреднее МОсуп, %	–0.2 [–7.7–6.7] ³	–6.3 [–9.7––0.7]	$\frac{-14.0}{[-15.7–-6.3]}$ ^{1, 4}	1.3 [–2.3–2.0]	0.009
Модуль ошибки воспроизведения восходящего усилия (0% → 20% → 50% → 80%) при супинации					
МОсуп.20, %, До	7 [3–10]	7 [3–7]	7 [3–10]	3 [0–3]	0.342
МОсуп.20, %, После	3 [3–7]	3 [0–10]	3 [3–7]	5 [3–7]	0.887
ΔМОсуп.20, %	0 [–2–0]	–3 [–5–3]	–3 [–7–5]	2 [0–3]	0.455
МОсуп.50, %, До	7 [3–7] ⁴	17 [10–23]	20 [13–27]	22 [20–25]	0.020
МОсуп.50, %, После	9 [3–17] ⁴	11 [5–23]	8 [7–13]*, ⁴	23 [20–25]	0.014
ΔМОсуп.50, %	3 [0–10] ³	–9 [–12–10]	–13 [–20––6] ¹	0 [–2–5]	0.035
МОсуп.80, %, До	13 [10–15] ^{2, 3, 4}	32 [20–43] ¹	33 [27–38] ¹	42 [35–43] ¹	0.003
МОсуп.80, %, После	14 [5–23]	19 [17–37] [#]	5 [2–17]*, ⁴	40 [35–43]	0.022
ΔМОсуп.80, %	7 [–7–10]	–11 [–23–1]	–27 [–33––13] ^{1, 4}	0 [–3–5]	0.007
Средний МОсуп, %, До	6.7 [4.3–10.7] ⁴	18.8 [14.7–23.0]	18.7 [16.0–24.0]	21.7 [19.0–22.7]	0.015
Среднее МОсуп, %, После	9.5 [5.7–14.3] ⁴	12.8 [7.7–21.0]	8.3 [4.7–9.7]**, ⁴	21.7 [18.7–25.0]	0.011
ΔСредний МОсуп, %	4.7 [–5.0–6.7] ³	–8.8 [–13.0–7.7]	–18.7 [–11.3––6.3] ¹	2.0 [–2.0–2.3]	0.016
Модуль ошибки воспроизведения одиночного усилия (0% → 20% → 0% → 50% → 0% → 80%) при супинации					
МОсуп.20, %, До	6 [3–12]	5 [3–7]	5 [3–12]	3 [2–3]	0.308
МОсуп.20, %, После	3 [0–10]	3 [3–10]	3 [0–7]	5 [3–10]	0.875
ΔМОсуп.20, %	–3 [–7–3]	0 [2–3]	1 [–12–3]	2 [–3–5]	0.582
МОсуп.50, %, До	6 [3–13]	22 [3–25]	17 [13–30]	17 [10–18]	0.315
МОсуп.50, %, После	8 [0–13]	9 [5–17]	3 [3–13]*	17 [10–20]	0.213

Таблица 2. Окончание

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	ANOVA K-W, p
	Координация	Сочетанная	Силовое расслабление	Контроль	
ΔМОсуп.50, %	3 [0–6]	–8 [–19–10]	–7 [–15––3]	3 [–7–10]	0.197
МОсуп.80, %. До	19 [10–20]	33 [10–40]	27 [23–43]	27 [20–37]	0.126
МОсуп.80, %. После	9 [3–20]	14 [7–30]	13 [7–13]*	32 [30–35]	0.103
ΔМОсуп.80, %	–2 [–9–7]	–3 [–25–4]	–23 [–27––20] ⁴	3 [0–6]	0.021
Средний МОсуп, %. До	10.8 [7.0–11.8]	21.3 [7.7–25.0]	17.0 [13.7–30.0]	16.3 [12.7–19.0]	0.352
Средний МОсуп, %. После	6.2 [3.3–13.3]	9.0 [6.0–16.7]	7.7 [5.0–9.7]**	17.7 [15.0–18.3]	0.172
ΔСредний МОсуп, %	–0.8 [–4.5–5.3]	–9.0 [–12.3–5.7]	–10.0 [–16.0––5.7] ⁴	0.0 [–1.3–5.0]	0.060

Примечание: см. табл. 1.

В группе "Сочетанная" обнаружена позитивная тенденция к снижению МОсуп.80 (–11%, $p < 0.1$). В группе "Дискретное расслабление" установлено снижение МОсуп.50 (–13%, $p < 0.05$), МОсуп.80 (–27%, $p < 0.01$) и среднего МОсуп (–18,7%, $p < 0.01$). Причем МОсуп.50 и МОсуп.80 после тренировки стали ниже (обе $p < 0.05$), чем в "Контроле". Тренировка дискретного расслабления была более эффективна в снижении МОсуп.50 ($p < 0.05$) и среднего МОсуп ($p < 0.05$) по сравнению с группой "Координация".

Точность дискретного сокращения в восходящем направлении с периодами расслабления. Существенное снижение МОсуп.50 (–7%, $p < 0.05$) и МОсуп.80 (–23%, $p < 0.05$) установлено только после тренировки дискретного расслабления. Однако статистически значимых различий с другими тренировочными воздействиями не выявлено.

Влияние тренировочных программ на точность воспроизведения уровня изометрического сокращения при пронации

Точность пронации нисходящего усилия. Во всех трех группах после курса тренировок выявлено существенное снижение МОпрон.80: –6% ($p < 0.05$) в группе "Координация", –8% ($p < 0.05$) в группе "Сочетанная", –13% ($p < 0.05$) в группе "Дискретное расслабление" (табл. 3). Все изменения отличались от динамики МОпрон.80 в группе "Контроль". Снижение МОпрон.50 после тренировочного курса выявлено в группах "Сочетанная" (–3%, $p < 0.1$) и "Дискретное расслабление" (–9%, $p < 0.05$). Только в группе "Координация" после тренировки выявлено существенное снижение МОпрон.20 ($p < 0.05$). Средний МОпрон снизился во всех группах (все $p < 0.05$), и эти эффекты были отличны от изменения в "Контроле".

Точность пронации восходящего усилия. МОпрон.20 не изменилась в группах за период тренировки. МОпрон.50 снизилась в группах "Сочетанная" (–10%, $p < 0.1$) и "Дискретное расслабление" (–8% $p < 0.1$). Однако снижение МОпрон.50 отличалось от группы "Контроль" только в группе "Сочетанная" ($p < 0.1$). Снижение МОпрон.80 выявлено также в группах "Сочетанная" (–20%, $p < 0.1$) и "Дискретное расслабление" (–11% $p < 0.1$), причем эти изменения были более выраженными, чем в группах "Координация" ($p < 0.05$) и "Контроль" ($p < 0.05$).

В целом, сочетанная тренировка вызвала снижение среднего МОпрон в группах "Сочетанная" (–10,7%, $p < 0.05$) и "Дискретное расслабление" (–6,7%, $p < 0.05$). Эффективность тренировки в группе "Сочетанная" была выше, чем в группах "Контроль" и "Координация".

Точность дискретного сокращения в восходящем направлении с периодами расслабления. Координационная тренировка не оказывала влияния на воспроизведение усилия путем пронации в такой схеме тестирования (табл. 3). В группе "Сочетанная" МОпрон.50 (–10%, $p < 0.05$), МОпрон.80 (–20%, $p < 0.05$) и средний МОпрон (–10,7%, $p < 0.05$) снизились после сопряженной тренировки. Эти эффекты были отличны от изменений в группах "Контроль" и "Координация". Также тренировка дискретного расслабления привела к снижению МОпрон.50 (–8%, $p < 0.05$), МОпрон.80 (–8%, $p < 0.05$) и среднего МОпрон (–5,0%, $p < 0.1$), эти эффекты были отличны от изменений в группе "Контроль".

Взаимосвязь между изменениями показателей точности воспроизведения углового отклонений джойстика и дискретного мышечного расслабления в результате тренировок в общей группе тренировавшихся испытуемых. Для оценки взаимосвязи механизмов изменения разных модальностей

Таблица 3. Точность силовой проприоцепции при пронации по различным схемам усилия до и после тренировочного курса (Ме [25%–75%])

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	ANOVA K-W, p
	Координация	Сочетанная	Силовое расслабление	Контроль	
Модуль ошибки воспроизведения нисходящего усилия (0% → 80% → 50% → 20%) при пронации					
МОпрон.80, %. До	25 [17 – 39]	30 [10 – 33]	20 [13 – 29]	15 [7 – 23]	0.342
МОпрон.80, %. После	16 [13 – 20]*	13 [2 – 23]*	3 [1 – 8]*, 4	27 [17 – 40]	0.003
ΔМОпрон.80, %	–6 [–22 – –2] ⁴	–8 [–17 – –4] ⁴	–13 [–25 – –8] ⁴	11 [8 – 12]	0.006
МОпрон.50, %. До	22 [10 – 30]	23 [18 – 30]	21 [10 – 25]	19 [13 – 26]	0.738
МОпрон.50, %. После	13 [10 – 20]	13 [10 – 27] [#]	9 [5 – 15]*, 4	25 [22 – 29]	0.020
ΔМОпрон.50, %	–4 [–13 – 3]	–3 [–18 – 2] ^{4*}	–9 [–10 – –5] ^{4*}	5 [2 – 7]	0.018
МОпрон.20, %. До	8 [7 – 10]	7 [2 – 10]	1 [0 – 6]	4 [1 – 11]	0.239
МОпрон.20, %. После	3 [2 – 8]*	3 [2 – 5]	2 [1 – 3]	3 [2 – 8]	0.410
ΔМОпрон.20, %	–4 [–8 – 1]	–3 [–5 – 1]	1 [–4 – 3]	0 [–3 – 2]	0.535
Средний МОпрон, %. До	19 [11 – 25]	18 [13 – 23]	14 [11 – 19]	11 [8 – 20]	0.413
Средний МОпрон, %, После	11 [10 – 14]*	11 [6 – 12]*	5 [3 – 9]*, 4	18 [14 – 25]	0.002
ΔСредний МОпрон, %	–4 [–10 – –1] ⁴	–5 [–12 – –2] ⁴	–9 [–12 – –4] ⁴	6 [3 – 7]	0.021
Модуль ошибки воспроизведения восходящего усилия (0% → 20% → 50% → 80%) при пронации					
МОпрон.20, %. До	5 [0 – 7]	7 [0 – 10]	3 [0 – 5]	4 [1 – 8]	0.779
МОпрон.20, %. После	1 [0 – 5]	7 [3 – 10]	6 [2 – 12]	1 [0 – 7]	0.052
ΔМОпрон.20, %	–1 [–7 – 0]	–2 [–3 – 7]	2 [–1 – 10]	–2 [–4 – 3]	0.248
МОпрон.50, %. До	13 [5 – 13] ²	20 [17 – 27] ¹	20 [15 – 22]	14 [8 – 20]	0.008
МОпрон.50, %. После	9 [3 – 13]	7 [3 – 20]*	7 [5 – 17]*	17 [12 – 21]	0.501
ΔМОпрон.50, %	–1 [–6 – 10]	–10 [–17 – –3] ⁴	–8 [–15 – 4]	0 [–5 – 8]	0.073
МОпрон.80, %. До	16 [10 – 20] ²	40 [27 – 43] ¹	33 [20 – 43]	30 [20 – 34]	0.028
МОпрон.80, %. После	17 [12 – 33]	17 [10 – 33]*	7 [5 – 27]*	32 [15 – 39]	0.141
ΔМОпрон.80, %	4 [–8 – 10]	–20 [–27 – –7] ^{1, 4*}	–11 [–31 – 0] ^{1, 4*}	4 [–1 – 5]	0.007
Средний МОпрон. До	10.5 [7.7 – 13.3] ²	21.7 [15.3 – 25.7] ¹	18.0 [12.3 – 21.0]	17.2 [11.5 – 19.0]	0.005
Средний МОпрон, %, После	9.0 [8.0 – 18.3]	9.7 [8.3 – 18.7]*	7.3 [5.3 – 19.0]*	17.5 [11.2 – 20.5]	0.237
ΔСредний МОпрон, %	–1.0 [–5.0 – 4.7]	–10.7 [–13.0 – –3.0] ^{1, 4}	–6.7 [–13.0 – –1.0]	0.5 [–0.8 – 3.2]	0.013
Модуль ошибки воспроизведения одиночного усилия (0 % → 20% → 0% → 50% → 0% → 80%) при пронации					
МОпрон.20, %. До	3 [2 – 7]	6 [0 – 10]	5 [2 – 10]	6 [2.5 – 9]	0.992
МОпрон.20, %. После	3 [0 – 7]	8 [5 – 13]	7 [3 – 10]	6 [2 – 10]	0.307
ΔМОпрон.20, %	–2 [–3 – 0]	3 [–7 – 8]	2 [0 – 8]	–4 [–6 – 5]	0.538
МОпрон.50, %. До	12 [3 – 15]	19 [17 – 23] ^{1, 4}	15 [12 – 25]	9 [5 – 16]	0.032
МОпрон.50, %. После	9 [3 – 13]	7 [3 – 18]*	8 [5 – 13]*	14 [11 – 18]	0.310

Таблица 3. Окончание

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	ANOVA K-W, <i>p</i>
	Координация	Сочетанная	Силовое расслабление	Контроль	
ΔМОпрон.50, %	0 [–1 – 0]	–13 [–18 – –5] ⁴	–8 [–11 – –2] ⁴	3 [–2 – 12]	0.003
МОпрон.80, %. До	20 [13 – 27]	33 [30 – 40]	23 [20 – 43]	12 [5 – 23]	0.030
МОпрон.80, %. После	19 [10 – 33]	7 [3 – 23]**	16 [5 – 20]*	28 [20 – 30]	0.105
ΔМОпрон.80, %	0 [–5 – 2]	–23 [–27 – –7] ⁴	–8 [–15 – –3] ⁴	12 [5 – 20]	0.001
Средний МОпрон. До	10.7 [7.7 – 16.0]	18.7 [16.7 – 19.7] ⁴	17.3 [13.3 – 23.3]	8.7 [6.0 – 12.8]	0.019
Средний МОпрон, %. После	10.7 [5.7 – 17.0]	11.0 [5.3 – 14.3]*	9.3 [6.7 – 15.7] [#]	15.8 [13.5 – 17.8]	0.226
ΔСредний МОпрон, %	–2,0 [–2,3 – 0,3]	–9,7 [–12,7 – –2,3] ⁴	–5,0 [–13,7 – 1,0] ⁴	4,7 [1,3 – 11,7]	0,005

Примечание: см. табл. 1.

проприоцепции в результате примененных тренировок мы провели корреляционный анализ в общей группе тренировавшихся испытуемых ($n = 30$). Установлено (табл. 4), что изменение среднего МОсуп восходящего усилия отрицательно коррелировало с изменением среднего МОсуп углового отклонения джойстика ($r = -0.371$, $p < 0.05$). Кроме того, изменение среднего МО восходящих усилий также отрицательно коррелировало с изменением МОпрон углового отклонения джойстика ($r = -0.373$, $p < 0.05$), что, по-видимому, указывает на противоположный характер изменения пространственной и силовой проприоцепции.

Между тем, установлена только одна положительная корреляция между улучшением МОпрон дискретного сокращения с периодами расслабления с изменением МОсуп на заданные углы

отклонения джойстика ($r = 0.434$, $p < 0.05$), указывающая на однонаправленный характер изменений разных проприоцептивных модальностей. В целом, выявленные взаимосвязи указывают на выраженную специфичность тренировки разных проприоцептивных способностей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Влияние тренировок на точность воспроизведения угловых положений кистевого джойстика (пространственную проприоцепцию). Суставное чувство формируется в корковых отделах ЦНС на основе сигналов от медленно адаптирующихся механорецепторов: первичных и вторичных афферентов мышечных веретен, связочных рецепторов Руффини и Гольджи (в случае высокоамплитудных

Таблица 4. Корреляция показателей точности воспроизведения угловых положений джойстика с изменениями точности мышечных усилий в общей группе тренируемых лиц ($n = 30$)

Изменение за период тренировки показателей проприоцептивного контроля	Пространственная проприоцепция	
	ΔСредний МО (супинация)	ΔСредний МО (пронация)
Силовая проприоцепция		
ΔСредний МОсуп (нисх)	–0.154	–0.373*
ΔСредний МОсуп (восх)	–0.371*	–0.200
ΔСредний МОсуп (дискр)	–0.218	0.025
ΔСредний МОсуп (все)	–0.229	–0.157
ΔСредний МОпрон (нисх)	–0.176	–0.209
ΔСредний МОпрон (восх)	–0.033	–0.056
ΔСредний МОпрон (дискр)	0.434*	0.268
ΔСредний МОпрон (все)	0.137	0.054

Примечание: МО — модуль ошибки, суп — супинация, прон — пронация, нисх — нисходящее усилие (0% → 80% → 50% → 20%), восх — восходящее усилие (0% → 20% → 50% → 80%), дискр — дискретное усилие с периодами расслабления (0% → 20% → 0% → 50% → 0% → 80%), все — все формы изменения усилия вместе при супинации или пронации.

движений в суставах), замыкая кольцо обратной связи при реализации двигательной программы с использованием целевых мышц [1, 2]. Для оценки пространственного проприоцептивного контроля мы использовали тест на точность воспроизведения отклонения кистевого джойстика на заданный угол от вертикали. Точность выполнения данного задания не зависит от прилагаемых усилий и, во многом, определяется контролем положений суставов верхней конечности. Согласно результатам нашего исследования, способность воспроизводить угловые положения кистевого джойстика путем пронации предплечья, а также показатели эффективности прохождения лабиринта (путь и количество ошибок) улучшились в группе "Координация" и в группе "Сочетанная". Однако эти позитивные адаптации пространственной проприоцепции не отличались от изменений в группах "Контроль" и "Дискретное расслабление".

Позитивный эффект используемой координационной тренировки на пространственный проприоцептивный контроль суставных углов предплечья, в целом, согласуется с литературными данными, в которых также показано повышение точности проприоцепции положений конечностей после различных сенсомоторных тренировок [10, 11]. В систематическом обзоре [10] авторы заключили, что проприоцептивные тренировки, направленные на улучшение восприятия положения, порога движения, силы или скорости движений, вызывают совершенствование не только проприоцептивной точности, но и различных двигательных навыков, выполняемых с участием тренируемых мышц. И наоборот, обучение новым движениям не только совершенствует изучаемый навык, но и развивает проприоцептивные способности мышц [10, 11]. В частности, показано, что обучение точным движениям руки увеличивает кинестетическую точность положения конечности, а также скорость точного движения [6].

Однако возможность переноса тренируемых проприоцептивных способностей в одних движениях на точность новых движений при участии тех же тренируемых мышц до конца не выяснена. Так, было показано улучшение пространственной точности нового указательного движения кистью у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне роботизированных тренировок проприоцептивных способностей конечности с помощью экзоскелета [12]. По мнению авторов указанного исследования, это свидетельствовало о возможности переноса тренируемых свойств на новые движения в пределах тренируемой степени свободы сустава. Однако оценивавшаяся в работе ошибка письменного движения (почерка) не изменилась, указывая на специфичность соматосенсорного улучшения и невозможность глобального переноса тренируемых соматосенсорных способностей на движения с большим числом степеней свобо-

ды [12]. Следовательно, отсутствие различий, полученных методом *ANOVA K-W*, в эффективности использованных нами тренировочных программ в совершенствовании точности воспроизведения наклона джойстика может быть обусловлено различиями характеристик тренируемого навыка (прохождение лабиринта) и способа оценки пространственной проприоцепции — супинация и пронация джойстика.

Напротив, тренировка мышечного расслабления не влияла на точность воспроизведения наклона джойстика при пронации или супинации предплечья. Полученные нами результаты противоречат некоторым литературным данным, в которых показано, что различные силовые тренировки с сопротивлением увеличивают не только силовые способности, но и точность воспроизведения положений суставов [13]. Так, силовая тренировка плечевых мышц увеличивала как силу, так и точность воспроизведения положения предплечья в плечевом суставе у здоровых лиц, что указывает на эффективность силовых тренировок в улучшении точности проприоцепции положения сустава [13]. Также, позитивный эффект силовой тренировки, направленной на реабилитацию функциональной нестабильности голеностопного сустава, был установлен в отношении как силы мышц, так и точности воспроизведения суставного угла стопой [14]. Несмотря на противоречие с этими работами, можно полагать, что отсутствие эффекта в группе "Дискретное расслабление" в отношении точности воспроизведения суставного угла связано со специфичностью воздействия тренировки мышечного расслабления. Это подтверждается результатами другого исследования, в котором было установлено отсутствие влияния силовых тренировок постуральных мышц на увеличение точности воспроизведения наклона вертикальным телом [15]. Также, в ряде исследований продемонстрирована очень слабая корреляция между проприоцептивными и силовыми показателями одних и тех же мышц (например, мышц плеча и предплечья у гимнастов) [16].

В целом, можно заключить, что координационная тренировка вызвала небольшой позитивный эффект, и напротив, курс мышечного расслабления не изменял точность позиционирования предплечья.

Влияние тренировок на точность воспроизведения мышечных усилий (силовую проприоцепцию). В результате настоящего исследования было показано существенное улучшение способности воспроизведения по памяти заданного мышечного усилия при супинации и пронации предплечья в группе "Сочетанная" и особенно выражено — в группе "Дискретное расслабление". Повышение точности проприоцептивного контроля мышечного усилия наблюдалось во всех тестируемых

режимах: при дискретном с расслаблением, нисходящем и восходящем направлениях усилий.

Наши данные, за небольшим исключением, свидетельствующие о позитивных эффектах тренировок по мышечному расслаблению [1], в основном, противоречат работам, в которых не выявлено увеличения силовой проприоцепции в результате силовых упражнений [16, 17]. Так, в работе [16] не было установлено корреляций между воспроизведением 50% сгибающего/разгибающего усилия и силой сгибания/разгибания в локтевом суставе у элитных гимнастов, а также между силой и силовой проприоцепцией локтевого сустава у элитных китайских игроков в настольный теннис [17]. Можно полагать, что выявленное нами улучшение силовой проприоцепции в группах, использующих тренировку дискретного мышечного расслабления, вероятно, объясняется особенностями применяемой методики тренировки, а также соответствием тренировки условиям теста на силовую проприоцепцию. В частности, испытуемые обучались и далее тренировались дискретно расслаблять мышцы-пронаторы и супинаторы предплечья на заданную величину (80%–50%–20%–0%), которую они контролировали с помощью зрительной обратной связи. Следовательно, в самой методике была запрограммирована тренировка контроля проприоцептивной точности мышечного усилия.

В настоящее время в доступных источниках нет работ, анализирующих эффект целенаправленной тренировки мышечного расслабления, поэтому нет возможности сравнить наши результаты с другими исследованиями. Вместе с тем, анализ двигательных навыков у элитных спортсменов и виртуозных музыкантов указывает на значительный вклад способности к расслаблению целевых мышц в двигательные достижения [18, 19]. В частности, среди отличительных особенностей электромиографии элитных барабанщиков было не только более быстрое нарастание амплитуды миографического ответа при мышечном напряжении, но и более быстрое ее снижение в сравнении с барабанщиками среднего и начального уровней, что указывает на более развитую способность к расслаблению [18]. Помимо прочего, в работе [7] авторы, изучив точность воспроизведения мышечного усилия и расслабления, выявили более выраженную ошибку в случае расслабления сгибателей предплечья, величина которой нарастала при уменьшении мышечного напряжения.

Интересным результатом было выявление мало выраженных эффектов сочетанной тренировки, включавшей упражнения на тонкую координацию по прохождению лабиринта и дискретное расслабление, в отношении точности достижения угловых наклонов джойстика и мышечного

напряжения. Эти результаты больше указывают на специфические адаптационные эффекты разных тренировочных воздействий, в нашем случае это тренировки "координации" и "дискретного расслабления". Сочетанное применение этих тренировочных упражнений, как минимум, не усиливало эффекты, полученные при их изолированном применении. Авторы настоящей статьи не нашли в доступных источниках не данных об эффекте интерференции или суммации разных координационных тренировок в развитии сенсомоторных способностей, однако при этом эффект дивергенции молекулярных механизмов адаптации при одновременном развитии силы и выносливости хорошо известен [19]. В дальнейшем необходимы дополнительные исследования для выяснения точных тренировочных эффектов при сочетанном использовании координационных упражнений разной направленности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования, свидетельствующие о выраженном совершенствовании точности проприоцептивного контроля мышечного напряжения, подкрепленные литературными данными о вкладе способности расслаблять мышцы в сенсомоторную координацию, позволяют рекомендовать практическое использование обсуждаемых методов тренировки.

Применение упражнений, направленных на дискретное расслабление целевых мышц с обратной связью по ЭМГ позволит тренерам и специалистам по физической реабилитации улучшать у своих подопечных проприоцептивный контроль мышечного напряжения и достигать целей, связанных с совершенствованием способности сенсомоторной координации при тренировках различных мануальных навыков.

Существенное развитие способности к воспроизведению мануального усилия при использовании тренировки на контролируемое мышечное расслабление создает перспективы к новым исследованиям данного подхода.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (Москва), протокол № 12 от 27.12.2020 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных

рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность А.М. Котову-Смоленскому за бесценный опыт и практические решения.

Вклад авторов в публикацию. Е.С. Иконникова — организация исследования, набор испытуемых в группы, проведение всех инструментальных измерений, первичная обработка данных, корректировка текста статьи. А.А. Мельников — коррекция организации исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи. Р.Х. Люкманов — идея и общая организация исследования, научно-техническое обеспечение исследования, корректировка текста статьи. А.С. Ключков — первичная обработка данных, организация исследования. Н.А. Супонева — координация исследования, корректировка текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hagert E. Proprioception of the wrist joint: a review of current concepts and possible implications on the rehabilitation of the wrist // J. Hand. Ther. 2010. V. 23. № 1. P. 2.
2. Proske U., Gandevia S.C. The proprioceptive senses: Their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force // Physiol. Rev. 2012. V. 92. № 4. P. 1651.
3. Goble D.J. Proprioceptive acuity assessment via joint position matching: from basic science to general practice // Phys. Ther. 2010. V. 90. № 8. P. 1176.
4. Horváth Á., Ferentzi E., Schwartz K. et al. The measurement of proprioceptive accuracy: A systematic literature review // J. Sport Health Sci. 2023. V. 12. № 2. P. 219.
5. Kato K., Vogt T., Kanosue K. Brain activity underlying muscle relaxation // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 1457.
6. Ostry D.J., Darainy M., Mattar A.A. et al. Somatosensory plasticity and motor learning // J. Neurosci. 2010. V. 30. № 15. P. 5384.
7. Ohtaka C., Fujiwara M. Control strategies for accurate force generation and relaxation // Percept. Mot. Skills. 2016. V. 123. № 2. P. 489.
8. Choi J., Yeoh W.L., Loh P.Y., Muraki S. Force and electromyography responses during isometric force release of different rates and step-down magnitudes // Hum. Mov. Sci. 2019. V. 67. P. 102516.
9. Pinto B.L., McGill S.M. Voluntary Muscle relaxation can mitigate fatigue and improve countermovement jump performance // J. Strength. Cond. Res. 2020. V. 34. № 6. P. 1525.
10. Winter L., Huang Q., Sertic J.V.L., Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor performance and motor dysfunction: A systematic review // Front. Rehabil. Sci. 2022. V. 8. № 3. P. 830166.
11. Aman J.E., Elangovan N., Yeh I.L., Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: A systematic review // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 8. P. 1075.
12. Elangovan N., Tuite P.J., Konczak J. Somatosensory training improves proprioception and untrained motor function in Parkinson's disease // Front. Neurol. 2018. V. 9. P. 1053.
13. Salles J.I., Velasques B., Cossich V. Strength training and shoulder proprioception // J. Athl. Train. 2015. V. 50. № 3. P. 277.
14. Docherty C.L., Moore J.H., Arnold B.L. Effects of strength training on strength development and joint position sense in functionally unstable ankles // J. Athl. Train. 1998. V. 33. № 4. P. 310.
15. Мельников А.А., Смирнова П.А., Федоров А.М., Малахов М.В. Влияние силовой тренировки нижних конечностей на постральную устойчивость физически активных девушек // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 6. С. 76.
16. Niespodziński B., Kochanowicz A., Mieszkowski J. et al. Relationship between joint position sense, force sense, and muscle strength and the impact of gymnastic training on proprioception // Biomed. Res. Int. 2018. V. 2018. P. 5353242.
17. Shang X.D., Zhang E.M., Chen Z.L. et al. Correlation analysis of national elite Chinese male table tennis players' shoulder proprioception and muscle strength // World. J. Clin. Cases. 2022. V. 10. № 24. P. 8514.
18. Fujii S., Moritani T. Rise rate and timing variability of surface electromyographic activity during rhythmic drumming movements in the world's fastest drummer // J. Electromyogr. Kinesiol. 2012. V. 22. № 1. P. 60.
19. Murach K.A., Bagley J.R. Skeletal muscle hypertrophy with concurrent exercise training: contrary evidence for an interference effect // Sports Med. 2016. V. 46. № 8. P. 1029.

REFERENCES

1. Hagert E. Proprioception of the wrist joint: a review of current concepts and possible implications on the rehabilitation of the wrist // J. Hand. Ther. 2010. V. 23. № 1. P. 2.
2. Proske U., Gandevia S.C. The proprioceptive senses: Their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force // Physiol. Rev. 2012. V. 92. № 4. P. 1651.
3. Goble D.J. Proprioceptive acuity assessment via joint position matching: from basic science to general practice // Phys. Ther. 2010. V. 90. № 8. P. 1176.
4. Horváth Á., Ferentzi E., Schwartz K. et al. The measurement of proprioceptive accuracy:

- A systematic literature review // *J. Sport Health Sci.* 2023. V. 12. № 2. P. 219.
5. Kato K., Vogt T., Kanosue K. Brain activity underlying muscle relaxation // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 1457.
 6. Ostry D.J., Darainy M., Mattar A.A. et al. Somatosensory plasticity and motor learning // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 15. P. 5384.
 7. Ohtaka C., Fujiwara M. Control strategies for accurate force generation and relaxation // *Percept. Mot. Skills.* 2016. V. 123. № 2. P. 489.
 8. Choi J., Yeoh W.L., Loh P.Y., Muraki S. Force and electromyography responses during isometric force release of different rates and step-down magnitudes // *Hum. Mov. Sci.* 2019. V. 67. P. 102516.
 9. Pinto B.L., McGill S.M. Voluntary Muscle relaxation can mitigate fatigue and improve countermovement jump performance // *J. Strength. Cond. Res.* 2020. V. 34. № 6. P. 1525.
 10. Winter L., Huang Q., Sertic J.V.L., Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor performance and motor dysfunction: A systematic review // *Front. Rehabil. Sci.* 2022. V. 8. № 3. P. 830166.
 11. Aman J.E., Elangovan N., Yeh I.L., Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: A systematic review // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 8. P. 1075.
 12. Elangovan N., Tuite P.J., Konczak J. Somatosensory training improves proprioception and untrained motor function in Parkinson's disease // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 1053.
 13. Salles J.I., Velasques B., Cossich V. Strength training and shoulder proprioception // *J. Athl. Train.* 2015. V. 50. № 3. P. 277.
 14. Docherty C.L., Moore J.H., Arnold B.L. Effects of strength training on strength development and joint position sense in functionally unstable ankles // *J. Athl. Train.* 1998. V. 33. № 4. P. 310.
 15. Melnikov A.A., Smirnova P.A., Fedorov A.M., Malahov M.V. The influence of lower limbs strength training on the postural stability of physically active girls // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 6. P. 696.
 16. Niespodziński B., Kochanowicz A., Mieszkowski J. et al. Relationship between joint position sense, force sense, and muscle strength and the impact of gymnastic training on proprioception // *Biomed. Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 5353242.
 17. Shang X.D., Zhang E.M., Chen Z.L. et al. Correlation analysis of national elite Chinese male table tennis players' shoulder proprioception and muscle strength // *World. J. Clin. Cases.* 2022. V. 10. № 24. P. 8514.
 18. Fujii S., Moritani T. Rise rate and timing variability of surface electromyographic activity during rhythmic drumming movements in the world's fastest drummer // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2012. V. 22. № 1. P. 60.
 19. Murach K.A., Bagley J.R. Skeletal muscle hypertrophy with concurrent exercise training: contrary evidence for an interference effect // *Sports Med.* 2016. V. 46. № 8. P. 1029.

The Effect of Arm Muscle Discrete Relaxation Training and Fine-Coordination Training on Proprioceptive Control

E. S. Ikonnikova^{a, b}, A. A. Melnikov^{b, *}, R. Kh. Lyukmanov^a, A. S. Klochkov^a,
N. A. Suponeva^a

^aResearch Center of Neurology, Moscow, Russia

^bRussian University Sport "GTSOLIFK", Moscow, Russia

*E-mail: meln1974@yandex.ru

Proprioception makes an important contribution to the regulation of speed, strength and spatial parameters of movements, determining the level of proficiency in motor skills. However, the effectiveness of various training approaches in relation to voluntary proprioceptive control of target muscles has not been sufficiently studied. In this paper, we investigated the effectiveness of three types of manipulative training: 1) fine coordination, 2) discrete muscle relaxation and 3) their combinations in relation to the accuracy of reproducing: a) the angular deviation of the joystick from the vertical and b) static muscle efforts during the pronation and supination of the joystick. The study involved 40 young (18-35 years old), physically active volunteers who randomly made up 4 groups of 10 people: "Control" (lack of training), "Coordination" (training of passing an analog of a slit maze with a thin probe), "Discrete relaxation" (training of discrete muscle relaxation of pronators and supinators of the forearm), "Combined" (combined training of maze passing and discrete relaxation). Before and after training (n = 10) we evaluated: 1) the accuracy of reproduction of the deviation of the wrist joystick from the vertical by 20, 50, 80 degrees and 2) the accuracy of reproduction of isometric contraction (0, 20, 50 and 80% of the maximum effort) in the descending, ascending directions as well as discrete achievement of any effort level by pronation /supination of the wrist joystick. It was found that coordination training increased the length of the traversed path in 3 minutes with a reduced number of errors, and increased the proprioceptive accuracy of reproducing the angle of deviation of the joystick by 20 degrees also. In the "Discrete Relaxation" group the average modulus of errors in reproducing descending, ascending and discrete forces

during supination, as well as the average modulus of errors in reproducing descending, ascending and discrete forces during forearm pronation decreased after course training. At the same time, no changes in the accuracy of reproducing the angular positions of the joystick were found in this group. In the “Combined” group, training led to an increase in the accuracy of reproducing ascending and descending efforts during pronation, as well as the accuracy of descending efforts during supination of the forearm. In addition, in this group, a decrease in the error modulus during reproducing the tilt of the joystick by 50 degrees by supination was revealed. Correlation analysis did not reveal positive links between training changes in proprioceptive control of different modality. Thus, the training effects used on the target muscles of the forearm have a specific effect on the proprioceptive control of muscle effort and spatial position in the hand joints. The high efficiency of discrete relaxation training regarding the accuracy of voluntary efforts allows us to recommend its use in order to increase the level of mastery of the motor skills of the hand.

Keywords: proprioceptive accuracy, force proprioception, joint position proprioception, manipulative coordination, discrete relaxation training.

УДК 612.821.1+616.89-008

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ С РАЗНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В УСЛОВИЯХ РИСКА

© 2024 г. С. А. Галкин*

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

*E-mail: s01091994@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.08.2023 г.

После доработки 24.01.2024 г.

Принята к публикации 02.02.2024 г.

С целью выявления нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения принятия решений в условиях риска, проведен сравнительный анализ спектральных показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) больных алкогольной зависимостью с разной эффективностью принятия ими решений в ряде когнитивных задач. В результате кластер-анализа было выделено две подгруппы больных: с "умеренным" и с "выраженным" дефицитом принятия решений, которые не различались по социально-демографическим и клиническим показателям ($p > 0.05$). Подгруппа больных с "выраженным" дефицитом принятия решений отличалась статистически значимо меньшими значениями спектральной мощности θ - и α -ритма в центральных ($p = 0.018$ для θ -ритма и $p = 0.017$ для α -ритма), теменных ($p = 0.031$ для θ -ритма и $p = 0.014$ для α -ритма), затылочных ($p = 0.029$ для θ -ритма и $p = 0.016$ для α -ритма) и височных ($p = 0.022$ слева и $p = 0.043$ справа для α -ритма) отведениях по сравнению с пациентами с "умеренным" дефицитом принятия решений. Таким образом, в подгруппе больных с "выраженным" дефицитом принятия решений отмечен определенный дефицит тормозных систем головного мозга.

Ключевые слова: алкоголизм, принятие решений, риск, спектральная мощность, количественная ЭЭГ.

DOI: 10.31857/S0131164624030056, **EDN:** BUNNJT

Алкогольная зависимость характеризуется неадекватной моделью потребления алкоголя, обусловленной неспособностью остановить или контролировать чрезмерную алкоголизацию, несмотря на ее пагубные последствия. При уровне распространенности в 8.6% во всем мире [1] алкогольная зависимость представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В многочисленных нейропсихологических исследованиях неоднократно подчеркивалось, что алкогольная зависимость связана с нарушением исполнительных функций, включая рабочую память, планирование и когнитивную гибкость [2–5]. Длительное и чрезмерное употребление алкоголя, наблюдаемое при алкогольной зависимости, подвергает людей риску развития синдрома Корсакова [6]. В литературе поведенческие и когнитивные нарушения, обусловленные алкогольной зависимостью, часто связывают с дефицитом принятия решений [3, 4, 7]. Нарушения в принятии решений даже описывались, как центральная черта алкогольной зависимости [7]. Действительно, больные алкогольной зависимостью, по-видимо-

му, более склонны к рискованному (связанному со здоровьем) поведению, чем здоровые люди [3, 7]. Важно отметить, что это увеличение рискованного поведения может быть как следствием, так и фактором риска для поддержания употребления алкоголя.

Как показывают исследования, лица с алкогольной зависимостью крайне ограничены в возможностях гибкой смены стратегий действий, контроле над поведением и подавляют психосоциальные адаптационные способности, что, в свою очередь, может служить основой для снижения эффективности принятия ими решений в условиях риска [7–9]. Нарушение процесса принятия решений при алкогольной зависимости было подтверждено в более ранних исследованиях, например, с помощью игровой задачи Айова, теста "Кубок", "Подбрасывание монеты", Кембриджской игровой задачи и др. [7, 10, 11]. Эти исследования показали, что больные алкогольной зависимостью предпочитают варианты с высоким, но редким вознаграждением. Тем не менее,

в свете ограниченного объема данных необходимы дальнейшие исследования.

В последние годы применение нейрофизиологических (электрофизиологических) методов в психиатрии и психологии стали особенно актуальны. Высокоинформативным нейрофизиологическим показателем функционального состояния головного мозга при психических расстройствах, в том числе и при алкогольной зависимости, являются количественные параметры фоновой электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [12], что позволяет исследовать связь ЭЭГ-показателей с клиническими оценками и результатами психологических тестов для выявления и уточнения нейрофизиологических основ нарушений когнитивной деятельности при алкогольной зависимости.

Цель исследования — провести сравнительный анализ показателей ЭЭГ у больных алкогольной зависимостью с разной эффективностью принятия решений в условиях риска.

МЕТОДИКА

Отбор пациентов осуществляли на базе клиники ФГБНУ "Научно-исследовательский институт психического здоровья" Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (г. Томск). В исследовании принимали участие 57 больных: 44 мужчин и 13 женщин (медиана возраста $M = 47$ лет, межквартильный диапазон $Q_1-Q_3 = 41-55$ лет) с установленным клиническим диагнозом: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости ($F10.2$ по критериям МКБ-10).

Высшее образование имели 25 (43.9%) пациентов, среднее специальное — 20 (35.1%), среднее — 12 (21%). Исследование пациентов было проведено на 2–4 день поступления в стационар после детоксикации.

Критериями включения являлись: 1) установленный диагноз алкогольной зависимости по МКБ-10, 2) добровольное согласие на участие в исследовании, 3) возраст 20–60 лет. *Критерии исключения:* 1) отказ от участия в исследовании, 2) деменция, 3) умственная отсталость, 4) другие тяжелые органические заболевания головного мозга с выраженными когнитивными нарушениями (энцефалиты, менингиты, последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ), и др.), 5) острые или хронические декомпенсированные соматические заболевания, требующие интенсивного терапевтического вмешательства.

Формирование выборки и клиническую оценку текущего состояния пациентов осуществляли психиатры на основании критериев МКБ-10. Дополнительно применяли специально разработан-

ную для данного исследования анкету, которая включала в себя: возраст первой пробы алкоголя, возраст начала систематического употребления алкоголя, среднее количество употребления алкоголя за последний месяц (литров в день), количество госпитализаций в наркологические учреждения, длительность заболевания.

В качестве группы контроля обследовали 33 психически здоровых испытуемых без признаков злоупотребления и зависимости от алкоголя: 25 мужчин и 8 женщин (медиана возраста $M = 46$ лет, межквартильный диапазон $Q_1-Q_3 = 43-55$ лет). Высшее образование имели 19 (57.6%) чел., среднее специальное — 10 (30.3%), среднее — 4 (12.1%).

Для количественной оценки параметров принятия решений использовали следующие психометрические методики:

Задача Go/NoGo [13] — простейшая модель принятия решений, которая оценивает, прежде всего, сдерживающий (ингибиторный) контроль. В данном задании испытуемым необходимо было нажимать на кнопку при появлении на экране овала зеленого цвета (*Go*) и не нажимать — при появлении красного овала (*NoGo*). Стимулы (овалы) предъявляли в случайном порядке. Время предъявления стимула составляло 500 мс, интервал между стимулами — 800 мс. В качестве выходных данных использовали количество ошибок — ложное нажатие на сигнал *NoGo*, и пропуск сигнала *Go*.

Тест "Воздушный шар" (The Balloon Analog Risk Task — BART) [14] — компьютеризированное задание, которое моделирует склонности к риску в поведении путем создания целостной концептуальной системы потенциальных вероятностей вознаграждения по сравнению с возможностью потери выигрыша. Иначе, оно направлено на оценку предполагаемых рисков в ходе принятия решений. В данной версии задания участнику исследования предлагали надуть 10 воздушных шаров, нажатием на кнопку. При этом шар мог лопнуть в любой момент. Таким образом, участники сами решали, до какой степени они будут надувать каждый шар. В качестве оценки использовали среднее количество "подкачиваний" (нажатий на кнопку), которые соответствуют склонности к риску.

Кембриджская игровая задача (Cambridge Gambling Task — CGT) [15] — компьютерный тест, который позволяет оценить различные аспекты принятия решений на основе вознаграждения, такие как скорость принятия решения, качество решения и корректировка рисков. В данной версии теста участникам предстояло угадать спрятан ли жетон за красными или синими ящиками, представленными в различных соотношениях (от 5–5 до 9–1), а затем сделать ставку (из набора

из пяти заранее определенных сумм) на уверенность в принятом решении. Всего у участников было 10 попыток. В ходе выполнения теста анализировали обратное значение качества принятия решений (алогизм) и среднее время принятия решений.

Игровая задача Айова (Iowa Gambling Task — IGT) [16] — психологическая задача, направленная на оценку принятия решений на основе эмоционального научения (интуиции) в ситуации неопределенности. В используемой версии методики IGT участнику на экране монитора предлагали 4 колоды карт, нужно было последовательно делать выбор из любой колоды. В двух колодах находятся карточки высокого риска — они дают высокие баллы (по 100 баллов), но и редкие крупные штрафы (от 250 до 500 баллов), результатом чего является долговременный проигрыш. Две другие колоды дают небольшие баллы (по 50 баллов), но и небольшие штрафы (по 50 баллов), в результате чего достигается долговременный выигрыш. При анализе результатов выполнения данной задачи оценивали количество выбранных карт из колод с "высоким" риском ("проигрышные" карты).

Проведение электроэнцефалографии осуществляли в электрически экранированной комнате с приглушенным светом. Пациенты во время исследования находились в состоянии спокойного расслабленного бодрствования, в положении сидя с закрытыми глазами. Все пациенты в течение записи ЭЭГ находились под наблюдением врача, и в случае выявления признаков засыпания или ЭЭГ-признаков сонливости запись прекращалась. ЭЭГ записывали с помощью энцефалографа *NEUROFAX EEG-1200K* (*Nihon Kohden*, Япония) по международной системе 10–20%, монополярно в 16-ти стандартных отведениях с частотой дискретизации 1 кГц, F_z в качестве электрода заземления и референтными электродами на мочках ушей. Длительность записи ЭЭГ составила в среднем 5 мин. Полученные ЭЭГ подвергали полосовой фильтрации в диапазоне от 1 до 40 Гц. Каждую ЭЭГ очищали от артефактов (баллисток-кардиограмма, окулографические и электромиографические потенциалы) на основе автоматической и визуальной оценки. После удаления артефактов проводили спектральный анализ с помощью пакета программы *NEUROFAX*. Рассчитывали значения абсолютной спектральной мощности (мкВ^2) для θ – (4–7.9 Гц), α – (8–13.9 Гц) и β – (14–40 Гц) ритмов.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения *Statistica for Windows V. 12.0* (*Statsoft*). Проверку на согласие распределения с нормальным законом осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро–Уилка. Данные с нормальным типом

распределения и стандартного отклонения — $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах — n (%). Для выделения вариантов выраженности дефицита принятия решений применяли кластерный анализ методом К-средних. При сравнении нескольких независимых переменных использовали критерий Краскела–Уоллиса *ANOVA* с процедурой апостериорного попарного сравнения (тест Данна). При сравнении электроэнцефалографических данных между подгруппами пациентов использовали критерий Манна–Уитни. Для сопоставления частот использовали критерий χ^2 . Пороговый уровень статистической значимости p был принят равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные характеристики выборки представлены в табл. 1.

Согласно данным табл. 1 исследуемые группы контроля и пациентов статистически значимо не различались по возрасту ($p = 0.399$), уровню образования ($p > 0.05$) и возрасту первой пробы алкоголя ($p = 0.461$).

По данным когнитивных тестов было выделено три кластера эффективности принятия решений: 1-й кластер (22 (38.6%) пациента) с "умеренным" дефицитом принятия решений, 2-й кластер (35 (61.4%) пациентов) с "выраженным" дефицитом принятия решений, контрольная группа (33 (100%) здоровых лиц) ($p < 0.05$) (рис. 1).

Полученные кластеры пациентов также статистически значимо не различались по социально-демографическим и клиническим показателям ($p > 0.05$) (табл. 2).

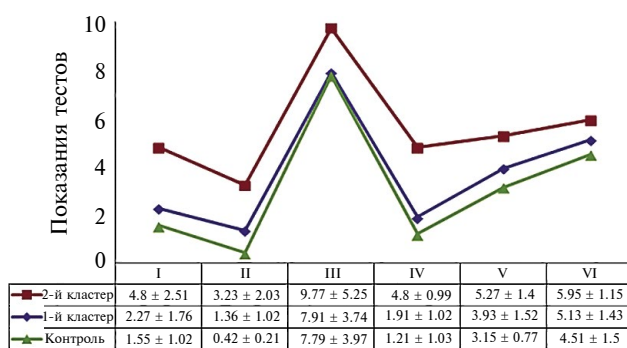


Рис. 1. Профиль выделенных вариантов эффективности принятия решений.

I — ошибки на сигнал *Go* в задаче *Go/NoGo*, II — ошибки на сигнал *NoGo* в задаче *Go/NoGo*, III — склонность к риску в тесте *BART*, IV — "алогизм" в *CGT*, V — время принятия решений в *CGT*, VI — выбор колод с высоким риском в *IGT*.

При сравнении топографических карт ЭЭГ между выделенными кластерами были обнаружены различия по показателям спектральной мощности в α - и θ -диапазоне (рис. 2).

По данным рис. 2 видно, что со снижением эффективности принятия решений отмечается

и снижение фоновой спектральной мощности θ - и α -ритма на ЭЭГ.

Детальный анализ выявил статистически значимые различия спектральной мощности θ - и α -ритма между кластерами пациентов в центральных, теменных, затылочных и височных отведениях ЭЭГ (табл. 3).

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Показатель		Пациенты	Контроль	<i>p</i>
Возраст, лет		47 [41; 55]	46 [43; 55]	0.399
Образование	Среднее	12 (21%)	4 (12.1%)	0.435
	Среднее специальное	20 (35.1%)	10 (30.3%)	0.763
	Высшее	25 (43.9%)	19 (57.6%)	0.323
Возраст первой пробы алкоголя, лет		16 [15; 19]	16 [15; 17]	0.461
Возраст начала систематического потребления алкоголя, лет		30 [24; 40]	—	—
Среднее количество употребления алкоголя за последний месяц, литров в день		0,7 [0.5; 1.5]	0,1 [0; 0.1]	< 0.001
Стаж алкогольной зависимости, лет		8 [5; 14]	—	—
Количество госпитализаций		3 [2; 3]	—	—

Таблица 2. Социально-демографические и клинические показатели в выделенных кластерах пациентов

Показатель		1-й кластер	2-й кластер	<i>p</i>
Возраст, лет		47 [39; 56]	47 [41; 52]	0.839
Образование	Среднее	3 (13.6%)	9 (25.7%)	0.575
	Среднее специальное	8 (36.4%)	12 (34.3%)	0.876
	Высшее	11 (50%)	14 (40%)	0.831
Возраст первой пробы алкоголя, лет		17 [16; 20]	16 [15; 19]	0.194
Возраст начала систематического потребления алкоголя, лет		34 [25; 44]	35 [23; 42]	0.817
Среднее количество употребления алкоголя за последний месяц, литров в день		0.7 [0.5; 1]	0.5 [0.5; 1]	0.877
Стаж алкогольной зависимости, лет		11 [7; 16]	12 [5; 17]	0.111
Количество госпитализаций		2 [1; 3]	3 [2; 4]	0.086

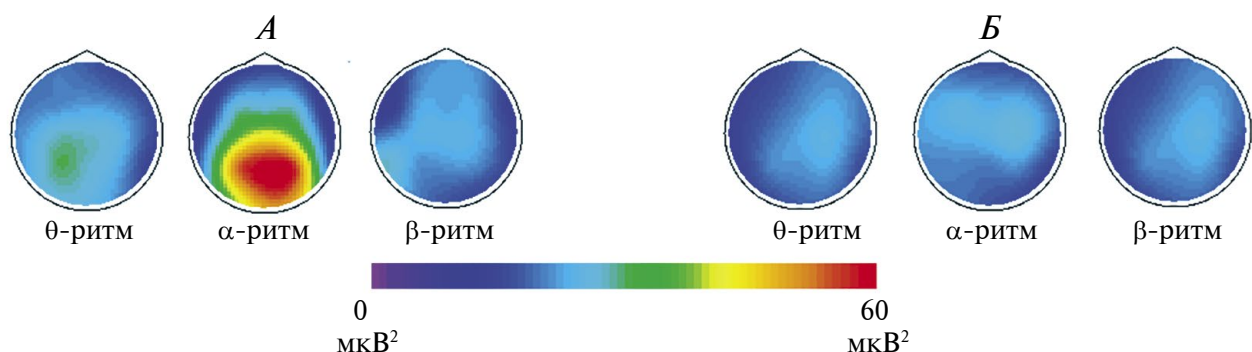


Рис. 2. Топографические карты фоновой спектральной мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в 3-частотных диапазонах в группах больных алкогольной зависимостью, вошедших по результатам кластер-анализа в 1-й кластер (А) и 2-й кластер (Б).

Таблица 3. Показатели спектральной мощности ЭЭГ-ритмов в выделенных кластерах пациентов

Отведения ЭЭГ	1-й кластер	2-й кластер	<i>p</i>
θ-ритм			
Лобные	3.48 [2.6; 5.58]	3.68 [2.37; 5.28]	0.727
Центральные	2.5 [1.5; 4.05]	1.55 [0.75; 3]	0.018*
Теменные	2.95 [1.65; 4.7]	1.95 [1.05; 2.8]	0.031*
Затылочные	8.83 [3.8; 15.5]	4.75 [2.7; 8]	0.029*
Височные (слева)	6.08 [3.6; 12.35]	3.75 [2.3; 6.4]	0.093
Височные (справа)	5.33 [3.25; 11.15]	4.25 [2.7; 6.25]	0.241
α-ритм			
Лобные	7.6 [3.8; 14.1]	5.6 [2.9; 9.2]	0.211
Центральные	18.5 [5.1; 31.8]	8.6 [1.8; 13.1]	0.017*
Теменные	22.4 [9.1; 41.3]	8.4 [2.9; 19.1]	0.014*
Затылочные	56.3 [27.1; 141.7]	21.1 [9.2; 62.6]	0.016*
Височные (слева)	27.9 [11.4; 74.6]	10.2 [5.7; 37.1]	0.022*
Височные (справа)	21.5 [10.2; 48.4]	10 [4.8; 26.6]	0.043*
β-ритм			
Лобные	5.5 [3.3; 8.1]	5.8 [4; 10]	0.487
Центральные	6.1 [2.2; 11.2]	4.6 [2.1; 12.8]	0.784
Теменные	6.3 [3.2; 10.9]	5.3 [3; 10.9]	0.721
Затылочные	13.4 [7.7; 25]	10.5 [6.6; 20.8]	0.459
Височные (слева)	11 [5.9; 16.1]	8.5 [5.1; 17.7]	0.768
Височные (справа)	10 [5.9; 14.4]	9.5 [5.8; 15.8]	0.631

Примечание: * — уровень статистической значимости при $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного кластер-анализа по данным когнитивных тестов, требующих принятия решений в условиях риска, были выделены две подгруппы больных алкогольной зависимостью, которые имели значимые различия по спектральным параметрам ЭЭГ. Подгруппа больных, вошедших в 1-й кластер (с "умеренным" дефицитом принятия решений), по сравнению с пациентами, образовавшими кластер 2 (с "выраженным" дефицитом принятия решений), имела более высокие значения фоновой спектральной мощности θ- и α-ритма в центральных, теменных, затылочных и височных отведениях ЭЭГ.

Поскольку полученные кластеры пациентов (1 и 2) статистически значимо не различались ни по социально-демографическим показателям, ни по клиническим (наркологическим) данным, выявленные в работе различия между ними в отношении эффективности принятия ими решений в условиях риска, по-видимому, обусловлены индивидуальными особенностями функционального состояния головного мозга, нашедшими свое

отражение в различии спектральных характеристик ЭЭГ (спектральной мощности).

Тип ЭЭГ, представленный у больных алкогольной зависимостью, образовавших 2-й кластер, характеризовался сниженной спектральной мощностью θ- и α-ритма, что отражает определенный дефицит тормозных систем головного мозга, который ассоциировался с худшим выполнением когнитивных тестов по сравнению с пациентами 1-го кластера.

Представленные результаты нашего исследования в целом согласуются с данными, полученными под руководством А.Ф. Изнака [12, 17], о положительной связи между значениями спектральной мощности θ- и α-ритма ЭЭГ и успешности выполнения когнитивных тестов на принятие решений, хотя в нашем исследовании участвовали больные с алкогольной зависимостью, а не депрессией, как в работах указанного коллектива. Таким образом, можно говорить о схожести нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения принятия решений, как у больных с алкогольной зависимостью, так у больных с депрессией: "дефицит принятия решений может

быть обусловлен недостаточностью мозговых механизмов торможения, обеспечивающих нормальную интегративную деятельность головного мозга, в том числе, такие высшие психические функции как память, внимание и принятие решений" [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у больных алкогольной зависимостью по данным кластер-анализа можно выделить два типа нарушений принятия решений в условиях риска (с "умеренным" и "выраженным" дефицитом принятия решений), различающиеся по спектральным характеристикам ЭЭГ, но сопоставимые по социально-демографическим и клинко-динамическим параметрам. Подгруппа больных с "выраженным" дефицитом принятия решений отличалась статистически значимо меньшими значениями спектральной мощности θ - и α -ритма в центральных, теменных, затылочных и височных отведениях, что отражает более выраженное нарушение тормозных систем головного мозга по сравнению с пациентами с "умеренным" дефицитом принятия решений.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет РНФ (грант № 22-75-00023), <https://rscf.ru/project/22-75-00023/>.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском институте психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск), протокол № 115 от 13.09.2022 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glantz M.D., Bharat C., Degenhardt L. et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys // *Addict. Behav.* 2020. V. 102. P. 106128.
2. Yen F.S., Wang S.I., Lin S.Y. et al. The impact of heavy alcohol consumption on cognitive impairment in young old and middle old persons // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. № 1. P. 155.
3. Галкин С.А., Бохан Н.А. Особенности когнитивного процесса принятия решений, основанных на вознаграждении, у больных алкогольной зависимостью // *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2023. Т. 123. № 2. С. 37.
4. Пешковская А.Г., Галкин С.А., Бохан Н.А. Когнитивные функции и их нарушения при алкогольной зависимости: обзор актуальных концепций, гипотез и методов исследования // *Сибирский психол. журнал.* 2023. № 87. С. 138.
5. Максимова И.В. Когнитивные и электроэнцефалографические изменения у пациентов с алкогольной зависимостью, перенесших судорожный припадок // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2018. № 2. С. 89.
6. Arts N.J., Walvoort S.J., Kessels R.P. Korsakoff's syndrome: A critical review // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. V. 13. P. 2875.
7. Brevers D., Bechara A., Cleeremans A. et al. Impaired decision-making under risk in individuals with alcohol dependence // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014. V. 38. № 7. P. 1924.
8. Галкин С.А., Бохан Н.А. Нарушения когнитивных механизмов принятия решений, связанных с вознаграждением, при алкогольной зависимости // *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2023. Т. 123. № 4. С. 98.
9. Brevers D., Cleeremans A., Goudriaan A.E. et al. Decision making under ambiguity but not under risk is related to problem gambling severity // *Psychiatry Res.* 2012. V. 200. № 2-3. P. 568.
10. Levin I., Weller J., Pederson A., Harshman L. Age-related differences in adaptive decision-making: sensitivity to expected value in risky choice // *Judgm. Decis. Mak.* 2007. V. 2. № 4. P. 225.
11. Bowden-Jones H., McPhillips M., Rogers R. et al. Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005. V. 17. № 3. P. 417.
12. Изнак А.Ф., Медведева Т.И., Изнак Е.В. и др. Нарушения нейрокогнитивных механизмов принятия решений при депрессии // *Физиология человека.* 2016. Т. 42. № 6. С. 18.
13. Gomez P., Ratcliff R., Perea M. A model of the go/no-go task // *J. Exp. Psychol. Gen.* 2007. V. 3. № 3. P. 389.
14. Lejuez C.W., Read J.P., Kahler C.W. et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART) // *J. Exp. Psychol. Appl.* 2002. V. 8. № 2. P. 75.
15. Romeu R.J., Haines N., Ahn W.Y. et al. A computational model of the Cambridge gambling task with applications to substance use disorders // *Drug Alcohol Depend.* 2020. V. 206. P. 107711.
16. Bull P.N., Tippet L.J., Addis D.R. Decision making in healthy participants on the Iowa Gambling Task: New insights from an operant approach // *Front. Psychol.* 2015. V. 6. P. 391.
17. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Медведева Т.И. и др. Особенности спектральных параметров ЭЭГ у боль-

ных депрессией с разной эффективностью принятия решений // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 6. С. 27.

REFERENCES

1. Glantz M.D., Bharat C., Degenhardt L. et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys // *Addict. Behav.* 2020. V. 102. P. 106128.
2. Yen F.S., Wang S.I., Lin S.Y. et al. The impact of heavy alcohol consumption on cognitive impairment in young old and middle old persons // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. № 1. P. 155.
3. Galkin S.A., Bokhan N.A. [Features of the reward-based decision-making in patients with alcohol use disorders] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2023. V. 123. № 2. P. 37.
4. Peshkovskaya A.G., Galkin S.A., Bokhan N.A. [Cognition in alcohol dependence: Review of concepts, hypotheses and research methods] // *Sibirskiy Psikholog. Zh. — Siberian J. Psychol.* 2023. № 87. P. 138.
5. Maksimova I.V. [Cognitive and electroencephalographic changes in patients with alcohol dependence who suffered a seizure] // *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2018. № 2. P. 89.
6. Arts N.J., Walvoort S.J., Kessels R.P. Korsakoff's syndrome: A critical review // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. V. 13. P. 2875.
7. Brevers D., Bechara A., Cleeremans A. et al. Impaired decision-making under risk in individuals with alcohol dependence // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014. V. 38. № 7. P. 1924.
8. Galkin S.A., Bokhan N.A. [Disorders of cognitive decision-making mechanisms related to reward in alcohol use disorders] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2023. V. 123. № 4. P. 98.
9. Brevers D., Cleeremans A., Goudriaan A.E. et al. Decision making under ambiguity but not under risk is related to problem gambling severity // *Psychiatry Res.* 2012. V. 200. № 2-3. P. 568.
10. Levin I., Weller J., Pederson A., Harshman L. Age-related differences in adaptive decision-making: sensitivity to expected value in risky choice // *Judgm. Decis. Mak.* 2007. V. 2. № 4. P. 225.
11. Bowden-Jones H., McPhillips M., Rogers R. et al. Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005. V. 17. № 3. P. 417.
12. Iznak A.F., Medvedeva T.I., Iznak E.V. et al. Disruption of neurocognitive decision-making mechanisms in depression // *Human Physiology.* 2016. V. 42. № 6. P. 598.
13. Gomez P., Ratcliff R., Perea M. A model of the go/no-go task // *J. Exp. Psychol. Gen.* 2007. V. 3. № 3. P. 389.
14. Lejuez C.W., Read J.P., Kahler C.W. et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART) // *J. Exp. Psychol. Appl.* 2002. V. 8. № 2. P. 75.
15. Romeu R.J., Haines N., Ahn W.Y. et al. A computational model of the Cambridge gambling task with applications to substance use disorders // *Drug Alcohol Depend.* 2020. V. 206. P. 107711.
16. Bull P.N., Tippet L.J., Addis D.R. Decision making in healthy participants on the Iowa Gambling Task: New insights from an operant approach // *Front. Psychol.* 2015. V. 6. P. 391.
17. Iznak A.F., Iznak E.V., Medvedeva T.I. et al. Features of EEG spectral parameters in depressive patients with different efficiencies of decision-making // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 6. P. 627.

Electroencephalographic Features of Alcohol Use Disorders with Different Decision-Making Efficiency in Risk Conditions

S. A. Galkin*

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, RAS, Tomsk, Russia

*E-mail: s01091994@yandex.ru

In order to identify the neurophysiological mechanisms underlying the violation of decision-making in risk conditions, we conducted a comparative analysis of spectral EEG indicators of patients with alcohol use disorders with different effectiveness of their decision-making in a number of cognitive tasks. As a result of the cluster analysis, two subgroups of patients were identified: with “moderate” and with “pronounced” decision-making deficit, which did not differ in socio-demographic and clinical indicators ($p > 0.05$). The subgroup of patients with a “pronounced” decision-making deficit differed statistically significantly lower values of the spectral power of θ - and α -rhythm in the central ($p = 0.018$ for θ -rhythm and $p = 0.017$ for α -rhythm), parietal ($p = 0.031$ for θ -rhythm and $p = 0.014$ for α -rhythm), occipital ($p = 0.029$ for θ -rhythm and $p = 0.016$ for α -rhythm) and temporal ($p = 0.022$ on the left and $p = 0.043$ on the right for α -rhythm) leads compared with patients with “moderate” decision-making deficit. Thus, in a subgroup of patients with a “pronounced” deficit of decision-making, a certain deficit of the brain's inhibitory systems was noted.

Keywords: alcohol use disorders, decision-making, risk, spectral power, quantitative EEG.

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕНСОМОТОРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ ПРИ ПТСР. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МИШЕНЕЙ ДЛЯ БИОУПРАВЛЕНИЯ

© 2024 г. О. М. Базанова^{1, 2, *}, Н. В. Балиоз³, С. А. Ермолаева⁴, А. В. Захаров⁵,
А. А. Зонов⁶, И. В. Ларькова⁷, Т. А. Марьяновская⁸, А. А. Мельников⁹, Е. Д. Николенко¹,
Э. П. Плотникова¹⁰, П. Д. Рудыч⁸, И. В. Широлапов⁵

¹ФИЦ ФТМ НИИ молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Россия

²Московский физико-технический институт, Московская область, Долгопрудный, Россия

³ФГБНУ НИИ нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

⁴Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Самара, Россия

⁶ООО "Нейроботикс", Зеленоград, Россия

⁷ГУ ЛНР Луганский республиканский центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф,
Луганск, ЛНР, Россия

⁸ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

⁹ФГБОУ ВО Российский университет спорта "ГЦОЛИФК", Москва, Россия

¹⁰ГУ ЛНР "Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки",
Луганск, ЛНР, Россия

*E-mail: bazanova_olgamih@mail.ru

Поступила в редакцию 16.05.2023 г.

После доработки 11.11.2023 г.

Принята к публикации 24.11.2023 г.

Актуальной медико-социальной проблемой является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), патогенез которого тесно связан с нарушением эффективности сенсомоторной интеграции (СМИ). Эффективность терапии психосоматических нарушений у пациентов с ПТСР может быть повышена с помощью восстановления нормальной сенсомоторной интеграции. В данном обзоре рассматриваются различные вегетативные, электрофизиологические и поструральные маркеры высокой сенсомоторной интеграции у высококвалифицированных спортсменов и музыкантов, а также их нарушение у лиц с ПТСР. Установлено, что к наиболее доступным и информативным показателям СМИ относятся: повышение мощности электроэнцефалограммы в индивидуально определенном высокочастотном α -поддиапазоне, снижение скорости колебания тела и энергозатрат для поддержания вертикальной позы и уменьшение электромиографической активности мышц, не задействованных в решении двигательного-когнитивных двойных задач. В дальнейшем планируется использовать данные показатели с целью диагностики нарушений и разработки технологии восстановления СМИ у пациентов с ПТСР.

Ключевые слова: сенсомоторный контроль, координация, посттравматическое стрессовое расстройство, биологическая обратная связь, когнитивные функции, эмоции, стресс, вегетативные функции, электроэнцефалография, электромиография, стабилография.

DOI: 10.31857/S0131164624030061, **EDN:** BUNHPP

Психо-функциональная целостность организма обеспечивается механизмом взаимодействия тела и мозга с окружающей средой. Этот механизм основан на сенсомоторной обратной связи,

которая предназначена для "сравнения ожидаемой сенсорной информации, поступающей из окружающей среды в результате поведения, с тем, что возвращается" [1]. Автоматизм выпол-

нения когнитивных и психомоторных задач предполагает достижение сенсомоторной интеграции (СМИ), при которой "процессы строятся по иерархическому принципу с использованием прямых и обратных связей, программ, *оптимизирующих функции*" с целью достижения эффекта при минимизации усилий [2].

В настоящее время установлено, что нарушение системы СМИ является основной причиной возникновения как эмоциональных [3], так и соматических нарушений при стрессовых расстройствах, включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [4, 5].

Согласно методическим рекомендациям Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург), разработанным в 2022 г., а также по данным зарубежной литературы, ПТСР поражает почти 20% ветеранов боевых действий [6–8]. Помимо борьбы с тяжелыми симптомами, люди с ПТСР склонны к ухудшению функционирования всех систем организма, условий жизни и снижению удовлетворенности жизнью [8–10]. Между тем, предполагаемые финансовые затраты на ПТСР, связанные с лечением, суицидом и потерями производительности, колеблются от 4 до 6.2 млрд долл. [11]. Ущерб, нанесенный благополучию ветеранов, их семьям и социуму, делает ПТСР глобальной проблемой общественного здравоохранения.

Несмотря на высокую распространенность ПТСР во всем мире и его изнурительную психопатологию [9], до 40% пациентов с ПТСР могут не реагировать на передовые методы лечения, такие как психотерапия или фармакотерапия [12–14]. Поэтому крайне важно разработать новые, нейробиологические немедикаментозные методы реабилитации, которые будут более точно нацелены на нейронные механизмы сенсомоторной интеграции, связанные с ПТСР [15–17]. Внедрение таких методов подразумевает использование высокоточных компьютерных технологий типа "Мозг-компьютер-интерфейс" (*Brain-Computer-Interface, BCI*) и биоуправление (*Biofeedback*), что предполагает знание измеряемых психофизиологических характеристик оптимального функционирования и сенсомоторной интеграции, которое необходимо для: 1) построения предиктивной модели тренинга сенсомоторной интеграции, 2) использования наиболее валидных измеряемых психофизиологических характеристик СМИ для тренинга преодоления симптомов ПТСР. Основной задачей технологии биоуправления, основанной на принципах обратной связи, является обучение саморегуляции с помощью освоения навыков "ощущения неосознаваемых прежде функций организма и их произвольной модификации" [18].

Однако эффективность технологии биоуправления зависит от множества индивидуальных психофизиологических и методических факторов, среди которых неспецифический показатель времени задержки сигнала обратной связи имеет особое значение для достижения успеха тренинга [19]. Именно поэтому, биоуправление, организованное по физиологическим параметрам, дискретизация которых составляет меньше 10 Гц, таких, как частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и т.д., может не достигать требуемой эффективности [19, 20]. Поэтому, мы считаем, что биоуправление по сигналам электроэнцефалографии (ЭЭГ), электромиографии (ЭМГ), стабิโลграфии (СТГ) может быть более эффективно. К тому же эти параметры могут служить адекватными измеряемыми показателями достижения сенсомоторной интеграции [21].

Настоящий обзор литературы предпринят с целью поиска наиболее информативных измеряемых показателей нарушения СМИ при ПТСР, которые можно было бы использовать в качестве мишеней для тренинга биоуправления. Представлены данные о психологических, вегетативных, ЭЭГ-, ЭМГ- и СТГ-параметрах, которые ассоциируют с состоянием достижения сенсомоторной интеграции. Обсуждаются литературные данные и собственные результаты изучения оптимального функционирования лиц тех профессий, деятельность которых связана с необходимостью автоматизировать свои действия — решать когнитивные, психомоторные и/или творческие задачи с минимальными затратами нейронных и вегетативных ресурсов, т.е. данные о СМИ у мастеров высшего класса в спортивной [22, 23] и музыкально-исполнительской деятельности [24, 25]. Были собраны имеющиеся в литературе сведения о том, что известно об изменении СМИ по измеряемым психологическим, автономным, ЭЭГ-, ЭМГ- и СТГ-показателям при ПТСР.

Методы

Для обзора исследований, посвященных изучению психофизиологических коррелят сенсомоторной интеграции при ПТСР, поиск литературы проводили по ключевым словам: "сенсомоторный", "интеграция", "координация", "саморегуляция", "самоконтроль", "контроль", "опорная", "когнитивный", "психомоторный", "афферентация", в сочетании с такими ключевыми словами, как "оптимальное функционирование", "тревожность", "стресс", "посттравматическое стрессовое расстройство", "ПТСР", "когнитивные функции", "память", "внимание", "эмоции", "двойные задачи", "спортсмены", "музыканты", "электро-

энцефалография", "электромиография", "стабилография".

Поиск литературы был проведен в соответствии с рекомендациями "Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов" *PRISMA* и полагался на методы поиска литературы, описанные в консорциуме *RELISH (Relevant Literature Search)* [26]. Поиск проводили в базах данных *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus*, *РИНЦ*. В настоящий обзор мы включили результаты, опубликованные в статьях, имеющих цифровой идентификатор объекта (*DOI, digital object identifier*), соответствующие ключевым словам, не вносили результаты исследований, проводившихся на отдельных случаях без контроля и опубликованных только в виде тезисов.

Психофизиологические признаки сенсомоторной интеграции при оптимальном функционировании

Почти 100 лет назад Николай Александрович Бернштейн (1926) представил теорию построения движений, подразумевая, что СМИ лежит в основе механизма оптимизации активности не только двигательных функций, но и всех систем организма, при которой выполнение максимально эффективного действия (не только моторного) сопровождается минимальной активацией данной системы [27]. Руководящий принцип СМИ проявляется как функциональная триада: обратная связь — синхронизация — пластичность [1, 28]. Сенсомоторная интеграция предполагает оптимальное функционирование, когда система "тело-мозг" стремится сократить энергетические затраты на какое-либо действие, минимизируя ошибку прогноза, возникающую в результате несоответствия между прогнозом "сверху вниз" и сенсорной информацией "снизу вверх" [29–31].

Изучение сенсомоторной интеграции, как процесса взаимной координации сенсорных и моторных компонентов когнитивной и психо-моторной деятельности посредством системы обратных связей или сенсорных коррекций [1, 27], подразумевает исследование взаимосвязи между психометрическими, стабилметрическими, электрофизиологическими показателями активности центральной (ЦНС) и автономной нервной системы.

Психологические характеристики СМИ. Оптимальное функционирование с психологической точки зрения тесно связано с понятием психического здоровья — состояния психического благополучия, которое характеризуется отсутствием болезненных психических проявлений, обеспечивающее адекватную условиям окружающей действительности регуляцию поведения и деятельности [32]. К психологическим характеристикам оптимального функционирования человека

относятся хорошо известные показатели: концентрация внимания, объем оперативной памяти, качество сна, когнитивная и психомоторная работоспособность, в частности, беглость выполнения когнитивных и моторных задач [33], интерес к жизни и творчеству, низкий уровень тревоги, страха, беспокойства, раздражительности и гнева, психологическая гибкость [34, 35] и психологическая устойчивость [36–38]. Психологическая гибкость подразумевает, что человек не пытается избегать сложностей или негативных событий, но контролирует и использует данный опыт для личностного развития [34, 35]. Психологическая устойчивость — это достаточно широкий спектр положительных качеств, позволяющих эффективно управлять неожиданными изменениями и даже тяжелым стрессом [36–38].

Вегетативные показатели оптимального функционирования. Соматическое здоровье обеспечивается нормальным функционированием организма на всех уровнях его организации, которые способствуют индивидуальному выживанию, воспроизводству и динамическому равновесию [39]. К соматическим признакам здоровья относятся нормальные показатели артериального давления, ЧСС, ЧД, отсутствие приливов жары-холода, потливости, ощущений внутренней дрожи, озноба, сердцебиения, и пр. [40]. Все вегетативные функции регулируются физиологическими механизмами со сложной обратной связью, где задействованы не только вегетативная нервная система (ВНС), ядра ствола мозга, лимбическая система, но и кора больших полушарий и нейро-эндокринная система [41].

Следует обратить внимание на функцию дыхания, которая является единственной вегетативной функцией, поддающейся произвольному контролю. Контролируя паттерн дыхания, можно модулировать вариабельность сердечного ритма (ВСР), чувствительность хеморецепторов и барорефлексов, а также уровень возбудимости ЦНС [42–44]. Дыхание с удлинением выдоха реализует эффект дыхательной синусовой аритмии, удлиняя время активации блуждающего нерва [43, 45, 46], с параллельным снижением нейрональной и мышечной активации [47, 48]. Так, нами было показано, что высококвалифицированные бегуны обладают более совершенными механизмами межсистемной координации за счет повышения точности кардиореспираторной регуляции. Такое усиление связи между двумя системами, синергетически работающими над одной функцией, может служить дополнительным признаком для прогнозирования уровня сенсомоторной интеграции [49].

Вышеперечисленные психологические и вегетативные признаки СМИ хорошо характеризуют состояние оптимального функционирования,

но использование их в технологии биоуправления в качестве сигнала обратной связи, не представляется целесообразным вследствие их гипервариабельности [50] и малой частоты дискретизации [20]. Однако они могут служить в качестве надежных параметров, контролирующих оптимальное функционирование.

ЭЭГ-показатели сенсомоторной интеграции. Обзор литературы, проведенный нами в 2014 г. [51] о психофизиологической интерпретации ЭЭГ α -волн демонстрирует, что уже с начала прошлого века известно о роли α -волн, как организуемых связь афферентного и эфферентного звеньев условного рефлекса [52], корректирующих движения за счет ритмических колебаний возбудимости элементов управляющей системы [1]. Мощность α -ритма ЭЭГ преобладает во время состояния спокойного бодрствования, связанного с усилением коркового торможения, т.е. снижением возбуждающего/тормозного отношения [53–55]. И наоборот, амплитуда α -ритма значительно ослабевает во время состояний высокого поведенческого возбуждения. Сравнение входящей информации и моторного ответа выражается в (де)синхронизации электрической α -активности таламо-кортикальных нейронов, от уровня которой зависят пластические изменения, позволяющие мозгу приспосабливаться к постоянно меняющимся требованиям окружающей среды [51].

Интересно отметить, что у спортсменов высокой квалификации мощность α -ритма повышена, по сравнению с начинающими тренировки, как во время спокойного бодрствования с закрытыми глазами, так и во время зрительной активации [56]. Более того, у спортсменов и музыкантов высокого уровня мастерства α -мощность не снижается, а даже растет во время или непосредственно перед выполнением эффективных профессиональных действий, таких как прицеливание у стрелков [22, 57], исполнение музыки у музыкантов [24, 25]. Эти данные указывают на то, что у высококвалифицированных спортсменов и музыкантов доминирует α -ритм в коре головного мозга, что отражает синхронизацию пирамидальных нейронов мозга и обуславливает высокую степень готовности к эффективным решениям когнитивных и психомоторных задач.

Одновременные исследования ЭЭГ-фМРТ показали, что α -флуктуации положительно коррелируют с активностью в сети режима *DMN* (*default mode net*), отвечающей за автоматизм действий [58, 59]. Другими словами, доминирование мощности α -ритма ЭЭГ — это состояние с автоматическим подсознательным решением различных задач, когда процесс обработки информации, формирование программы действий и сама реализация действий выполняется быстро, экономно, с наи-

меньшими энергозатратами, т.е. без вовлечения в процесс обработки информации дополнительных мозговых структур, которые замедляют эти процессы. Иными словами подтверждается предположение Н.А. Бернштейна об участии α -волн в самореферентной обработке информации [60] при наименьших когнитивных усилиях [61]. При этом эндофенотипические нейрофизиологические характеристики, такие как индивидуальная частота α -пика, могут модулировать обучаемость в овладении навыками сенсомоторной интеграции [51, 62].

Таким образом, увеличение частоты α -пика и доминирование высокочастотного поддиапазона α -ритма на электроэнцефалограмме у спортсменов и/или музыкантов является маркером высокоэффективной деятельности. Иллюстрацией этого положения служат результаты эффективного биоуправления, когда успех в тренинге сопровождается увеличением частоты α -пика и снижением избыточной активации [23, 51].

ЭМГ-показатели сенсомоторной интеграции. Теория Бернштейна о необходимости сенсомоторной интеграции в построении движения была доказана на примере координации и изменения активности мышц при выполнении различных двигательных задач [2]. При моторной активации амплитуда ЭМГ-сигнала увеличивается синхронно в различных мышцах, участвующих в движении. В моделях с деафферентацией животных показано, что напряжение мышц и мышечная синергия сохраняются, но координация мышц и активация ЭМГ для решения данной двигательной задачи ослабевает [63], что указывает на центральную организацию мышечного сокращения [64] и роль сигналов обратной связи от проприорецепторов для осуществления сенсомоторной интеграции. Высокопрофессиональные спортсмены и музыканты во время выполнения движений, требующих точной координации, не используют мышцы, не участвующие в решении данной двигательной задачи, что свидетельствует о высокой степени сенсомоторной интеграции [65, 66]. Кроме того, при неуспешном осуществлении движения вовлекаются мышцы, которые не должны участвовать в двигательном акте [67], что сопровождается повышением психоэмоционального напряжения и отражается в увеличении ЭМГ-мощности не только мышц, выполняющих действие, но даже мышц лба и мышцы, напрягающей апоневроз (надчерепной мышцы) [68–71].

Таким образом, ЭМГ-активность от мышц, не участвующих в выполнении целевого движения, может рассматриваться в качестве релевантного маркера сенсомоторной интеграции.

Стабилометрические показатели сенсомоторной интеграции. Система поддержания равнове-

сия — одно из наиболее общих проявлений СМИ [72, 73], которая, как известно, является эволюционно базисной для формирования когнитивных и психомоторных функций человека [74]. Изучение психофизиологических механизмов постурального контроля началось с основополагающих трудов Н.А. Бернштейна [1] и В.С. Гурфинкеля [75], определявших постуральный контроль, как один из наиболее общих примеров сенсомоторной интеграции, осуществляемый с помощью механизма обратной связи [1]. Характерным СТГ признаком сенсомоторной интеграции является снижение отклонения центра давления (ОЦД) и энергетических затрат на поддержание равновесия [76]. Чаще всего оценка постурального контроля осуществляется на основе измерения ОЦД [77] не только в покое, но и при проведении постурально-когнитивных тестов с двойными задачами. В настоящее время установлено, что тестирование выполнения двойных постурально-когнитивных и/или постурально-моторных задач служит надежной моделью исследования СМИ [78–80]. Тренинг устойчивости равновесия может влиять на беглость и эффективность решения этих задач [81, 82]. Так, у спортсменов с высокой СМИ, скорость колебания ОЦД ниже, чем у не спортсменов [83]. При этом наибольшая устойчивость отмечается у спортсменов тех видов, где соревновательные условия требуют высокой стабильности позы, например, у стрелков или гимнастов [83]. Кроме того, одновременное решение когнитивной задачи (реакции выбора на звуковой сигнал) в меньшей мере изменяет ОЦД у стрелков, чем у не спортсменов [22]. Это указывает на снижение когнитивных усилий, затрачиваемых на контроль баланса, что свидетельствует о большем уровне автоматизма регуляции позы и СМИ [84]. Об этом же свидетельствуют данные исследования динамики изменения мощности α -ритма ЭЭГ при смене позы: от положения сидя к положению стоя, или от стояния на двух ногах к положению стоя на одной ноге [57]. Оказалось, что спортсмены, тренирующие функцию равновесия: каратисты, фехтовальщики, гимнасты, спортсмены айкидо, в отличие от спортсменов динамических видов спорта, способны поддерживать баланс, не снижая мощность ЭЭГ в высокочастотном диапазоне α -ритма [57, 81], которая является одним из надежных нейрофизиологических предикторов эффективности кортикоталамических обратных связей [85–88], т.е. СМИ.

Таким образом, измерения ОЦД, мощность в индивидуально определяемом высокочастотном α -поддиапазоне ЭЭГ и ЭМГ мышц, которые не участвуют в осуществлении движения, отклонения центра давления и энергетические затраты на поддержание равновесия, могут служить надежным маркерами эффективности СМИ.

ПТСР как модель нарушения сенсомоторной интеграции

Нарушение механизма обратной связи между афферентной информацией, процессами, участвующими в ее переработке, и исполнительными звеньями сенсомоторной интеграции лежит в основе ряда психиатрических заболеваний [75, 89, 90]. Участие или даже проживание в зоне военных действий, сопровождающееся травматическими переживаниями, может приводить к развитию посттравматического стрессового расстройства. Клиническая картина ПТСР сопровождается эпизодами навязчивых воспоминаний, избегания стимулов, связанных с травмой, на фоне обилия негативных изменений в когнитивной и эмоциональной сфере [91]. Повышенное возбуждение является центральным патофизиологическим фактором посттравматического стрессового расстройства. При этом клиническая картина обуславливается патогенезом и этиологией ПТСР. В одних случаях преобладает тревожность и страх повторных переживаний, а в других — ангедонические или дисфорические состояния [91], сопровождающиеся диссомническими расстройствами в виде инсомнии [92] и ночными кошмарами [93]. Предполагается, что одним из основных факторов патогенеза ПТСР, опосредующих возникновение как эмоциональных [3], так и вегетативных нарушений, является сенсомоторная дезинтеграция [4, 5].

Психологические показатели нарушения сенсомоторной интеграции при ПТСР. Повышенная сенсорная чувствительность (гиперсенситивность) и, как следствие, сенсорное избегание являются ведущими психологическими признаками ПТСР [94]. Гиперсенситивность связана с такими психологическими и психофизиологическими характеристиками как: повышение уровня *arousal*, повышенная бдительность, раздражительность, проблемы с вниманием и беспокойством, "гиперреактивная" ВНС [95, 96].

Согласно некоторым исследованиям, данные нарушения у лиц с ПТСР связаны с аномальной обработкой сенсорных сигналов на разных уровнях ЦНС — ретикулярных ядер ствола мозга, усиления активности лимбических структур (в частности, миндалевидного тела), гипоталамуса и префронтальной коры [97, 98], что может ассоциироваться с недостаточной эффективностью саморегуляции [98].

Другой распространенный симптом ПТСР — сенсорная перегрузка, которая выражается в том, что человек воспринимает большее количество сигналов, чем его мозг способен отсортировать или обработать в единицу времени [99]. К симптомам сенсорной перегрузки относят следующие психологические и психофизиологические признаки: нарушения концентрации внимания

в связи с наличием нескольких раздражителей, повышенная раздражительность и возбуждение, увеличение тревоги, беспокойства, страха, увеличение тактильной чувствительности [100].

Таким образом, для диагностики и оценки клинической эффективности, биоуправления, направленного на тренинг СМИ, необходимо дифференцировать причину гипервозбудимости, которая может проявляться изменениями как в когнитивной, так и эмоциональной сфере, определяющих дуальность клинических симптомов.

Вегетативные признаки нарушения сенсомоторной интеграции при ПТСР. Установлено, что у пациентов с ПТСР, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдается гиперактивность симпатической и низкая активность парасимпатической нервной системы [101], сопровождающаяся повышенной вегетативной реакцией в виде вздрагивания на внезапные громкие звуки, усиления мигательного рефлекса, снижения кожно-гальванического импеданса, повышения ЧСС [102] и, как следствие, снижение ВСР [103, 104], которая обратно пропорциональна тяжести симптомов ПТСР [105, 106]. Одним из частых симптомов ПТСР являются гипервентиляционные кризы [107]. Гипервентиляция в свою очередь вызывает гипоканию, в следствие которой возникает вазоконстрикция и нарушение мозгового кровотока.

Нарушение дыхательного паттерна является отрицательным прогностическим фактором для проведения конвенциональной терапии расстройств, связанных с тревогой (в том числе ПТСР) и, следовательно, таким пациентам требуется дополнительное вмешательство, мишенью которого должно быть дыхание [107, 108].

ЭЭГ-показатели нарушения сенсомоторной интеграции при ПТСР. Электрофизиологические исследования, направленные на изучение сенсомоторной интеграции у пациентов с ПТСР, проводились в большинстве случаев посредством оценки вызванных потенциалов (ВП), связанных с событиями [109, 110]. Было установлено, что стимулы связанные с психологической травмой, вызывали значительное усиление амплитуды когнитивного ВП (ВП -P300) [110], особенно в теменной коре [109]. В связи с тем, что увеличение амплитуды ВП соответствует повышению активации нейронных сетей и может отражать субъективную значимость стимула, эти результаты могут свидетельствовать о недостаточном распределении когнитивных ресурсов в ответ на стимулы, которые оцениваются как не угрожающие [109]. Для исследования механизма соматосенсорной дезинтеграции при ПТСР, анализировались ВП и более ранней латентности (до 150 мс), которые отражают автоматические функции произвольного внимания, связанные с фиксацией стимула

и фильтрацией сенсорной информации [110]. Ряд авторов продемонстрировали сложность в адаптации к повторяющимся слуховым и зрительным стимулам, что предполагает наличие трудностей с фильтрацией нерелевантной сенсорной информации у пациентов с ПТСР [111, 112].

Как и предполагалось, хроническая гипервозбудимость у пациентов с ПТСР сопровождается снижением мощности α -ритма ЭЭГ [60, 100, 113, 114]. Эти данные согласуются с классическими представлениями о роли α -волн в контроле взаимосвязи афферентного и эфферентного звеньев сенсомоторной интеграции [52]. Однако в большинстве этих исследований не указывается ни индивидуальная частота α -пика, являющаяся эндофенотипическим маркером нейрональной эффективности [62] и, соответственно, признаком сенсомоторной интеграции [51], ни дифференцируются изменения в индивидуально определяемых низко- и высокочастотных α -поддиапазонах ЭЭГ. Между тем, стрессовая реакция амплитуды в низко- и высокочастотных α -поддиапазонах может проявляться по-разному.

Таким образом, для выяснения тех ЭЭГ-признаков сенсомоторной дезинтеграции при ПТСР, которые можно было бы использовать в качестве мишеней нейробиоуправления, целесообразно провести дальнейшие исследования α -показателей СМИ при различных типах ПТСР.

ЭМГ-показатели нарушения сенсомоторной интеграции при ПТСР. Мы предполагаем, что гиперактивация и снижение ингибиторного контроля со стороны ЦНС [115] должна отражаться в недифференцированной мышечной реакции на внешние стрессовые воздействия увеличением мощности ЭМГ, в том числе и мышц, не участвующих в статолокомоторных функциях. Действительно, как показали исследования Т. Yoon [116], воздействие острого когнитивного стрессора, связанного с максимальной мышечной силой, приводило к быстрому мышечному утомлению, а также сопровождалось и другими показателями симпатической активации. Одной из возможных причин повышенной мышечной утомляемости у ветеранов с посттравматическим стрессовым расстройством является симпатически индуцированная вазоконстрикция мышц, уменьшающая объем перфузии крови и, следовательно, поступление кислорода к мышцам, что может сопровождаться снижением способности поддерживать субмаксимальное сокращение [116, 117].

Аналогичные результаты были получены при регистрации ЭМГ-реакции круговой мышцы глаза при сравнении пациентов с ПТСР и другими стрессовыми расстройствами [118, 119], что свидетельствует о не специфичности ЭМГ-реакции относительно когнитивного контроля [120]. С другой стороны, согласно данным J. Cacciopo

и его последователей, при психоэмоциональном напряжении увеличивается тоническое сокращение мышцы лба и мышцы, напрягающей апоневроз, которые наиболее реактивны у ветеранов с ПТСР [68, 70, 121].

Таким образом, эти ЭМГ-измерения могут служить чувствительным и неспецифическим нейробиологическим маркером избыточной мышечной активации и, соответственно, нарушения СМИ при ПТСР.

СТГ-показатели нарушения сенсомоторной интеграции при ПТСР. Интерес к системе постурального контроля при стрессовых расстройствах продиктован известными литературными данными об анатомической близости кортикальных центров поддержания равновесия и центров, участвующих в переработке эмоциональной информации, предполагающих взаимовлияние этих двух систем и сопряженность возникновения постуральных и аффективных расстройств [73, 122]. Например, было обнаружено, что базальные ганглии не только участвуют в формировании произвольных движений, таких как походка и осанка, но и в физиологической экспрессии эмоций [123].

Однако в литературе данных о нарушении стабилметрических показателей при ПТСР оказалось удивительно мало. Несмотря на это, нам удалось найти сведения о том, что при остром социальном стрессе энергетические затраты на ОЦД увеличиваются [124]. С другой стороны, по данным некоторых авторов, при модулировании персонально направленного эмоционального стресса (показ пистолета, наведенного на испытуемого) происходит снижение амплитуды колебаний центра давления, что свидетельствует о развитии у пациентов с ПТСР защитной реакции в виде замирания, сопровождающейся снижением ВСР и тахикардией [125]. При этом частота и скорость ОЦД у таких пациентов растет, по-видимому, за счет увеличения мышечной активации. Однако, если стрессовый стимул не персонифицирован, то наблюдаются совсем другие изменения СТГ у пациентов с ПТСР: амплитуда ОЦД увеличивается. Кроме того, в литературе описаны случаи развития ПТСР в результате психологических травм, полученных во время тренировок у элитных спортсменов [126]. Остается не ясным, как у этих спортсменов, с предполагаемой хорошо натренированной координацией движений, будут изменяться стабилметрические показатели при развитии ПТСР. Можно предполагать, что в любом случае энергетические затраты на поддержание равновесия будут расти, отражая сенсомоторную дезинтеграцию при ПТСР.

Таким образом, изучение нарушения постурального контроля по показателям СТГ при стрессовом расстройстве заставляет говорить о необходимости дифференцированного подхода

не только к диагностике, но и к выбору показателей для стабилметрического биоуправления у пациентов с ПТСР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы по поиску наиболее информативных измеряемых показателей сенсомоторной интеграции и оптимального функционирования на примере лиц, обладающих высоко натренированной координацией движений, показал, что во время выполнения двойных задач происходит увеличение доминирования ЭЭГ-мощности в индивидуально определяемом — высокочастотном поддиапазоне α -ритма, снижение интегральной мощности ЭМГ-мышц, не участвующих в осуществлении целенаправленного движения, уменьшение энергетических затрат на поддержание равновесия.

По данным литературы установлено, что вне зависимости от этиологии стрессового воздействия центральным патофизиологическим фактором посттравматического стрессового расстройства является повышенное возбуждение. Для диагностики и оценки клинической эффективности биоуправления, направленного на тренинг сенсомоторной интеграции, необходимо дифференцировать причину данной гипервозбудимости. Она может проявляться изменениями как в когнитивной, так и эмоциональной сфере, определяющих дуальность клинических симптомов. Разнонаправленные изменения амплитуды колебаний ОЦД при ПТСР могут служить инструментальным маркером дуальности патогенеза стрессовых расстройств.

При анализе вегетативных нарушений при ПТСР обнаруживается однонаправленность изменений ЧСС, ВСР и ЧД при различной этиологии ПТСР. Именно поэтому эти вегетативные сигналы часто используются в технологии биоуправления для преодоления симптомов ПТСР. Но можно полагать, что недостаточная дискретизация вегетативных функций, во-первых, не позволяет учитывать дуальность патогенеза ПТСР, а во-вторых, вызывает задержку предоставления обратной связи и поэтому нецелесообразно их использование в качестве мишени биоуправления. Однако вегетативные показатели СМИ могут служить в качестве контроля терапевтической эффективности биоуправления. А стратегия произвольного удлинения выдоха, ведущая к увеличению ВСР и ЭЭГ-мощности в высокочастотном поддиапазоне α -ритма, может быть использована в качестве адьювантной при произвольной модификации мозговых и постуральных функций во время тренинга сенсомоторной интеграции в нейро- и/или стабilo-биоуправлении [127].

Анализ литературы по ЭЭГ-показателям нарушений сенсомоторных функций при ПТСР продемонстрировал надежные диагностические возможности коротко- и длинно-латентных ВП в дифференцировании различных типов стрессовых реакций. Однако можно полагать, что для эффективного биоуправления использовать ВП в качестве сигналов обратной связи, которая будет задерживаться как минимум на 30 с (время необходимое для усреднения ВП), нецелесообразно. Время задержки предоставления сигнала обратной связи в технологии биоуправления не должно превышать 500 мс.

В связи с ключевой ролью α -волн в координации активации и ингибирования кортикоталамических нейрональных сетей, следовало обратить внимание именно на этот ЭЭГ-показатель СМИ. Однако α -десинхронизация в широком стандартно-используемом диапазоне ЭЭГ, о которой упоминается в работах многих авторов, не может служить надежным признаком нарушения сенсомоторной интеграции, потому что изменение амплитуды α -волн в разных низко- и высокочастотных поддиапазонах может говорить о совершенно разных событиях [128]. Так, ряд авторов установили, что увеличение тревожности [129], симптомы ирритации и повышенной болевой чувствительности [130] связаны не со снижением, а с увеличением мощности в низкочастотном поддиапазоне α -ритма. С другой стороны, десинхронизация в высокочастотном поддиапазоне α -ритма свидетельствует о когнитивной гиперреактивации [128]. Именно поэтому, до проведения тренинга нейробиоуправления целесообразно определять индивидуальные границы низкочастотного, связанного с произвольной активацией и ингибированием, и высокочастотного, связанного с произвольным контролем избыточной активации, α -диапазона, чтобы обеспечить персонифицированный подход к коррекции ПТСР с помощью биоуправления. На основании наших предыдущих исследований [81], можно предполагать, что тренинг одновременного увеличения ЭЭГ-мощности в высокочастотном α -диапазоне со снижением интегральной мощности ЭМГ-мышц лба, как показателя нарушения СМИ вне зависимости от дуальности патогенеза ПТСР, может выступать в качестве эффективной парадигмы биоуправления.

Несмотря на проведенный анализ современной литературы и результаты собственных исследований, посвященных изучению информативных показателей нарушения сенсомоторной интеграции при ПТСР, требуется дальнейшее всестороннее исследование этой проблемы и последующее практическое использование.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках темы НИР № 122032300163-9.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. О.М. Базанова, А.В. Захаров, И.В. Ларькова, А.А. Мельников, И.В. Широлапов — концепция. О.М. Базанова, Н.В. Балиоз, А.В. Захаров, А.А. Зонов, И.В. Ларькова, А.А. Мельников, Е.Д. Николенко, Э.П. Плотникова, П.Д. Рудыч, И.В. Широлапов — литературный поиск. П.Д. Рудыч, Т.А. Марьяновская, И.В. Широлапов — программное обеспечение. О.М. Базанова, А.В. Захаров, А.А. Мельников, Н.В. Балиоз, С.А. Ермолаева, А.А. Зонов, Е.Д. Николенко — формальный анализ. О.М. Базанова, А.В. Захаров, А.А. Мельников — курирование данных, руководство. О.М. Базанова, А.В. Захаров, А.А. Зонов, А.А. Мельников, С.А. Ермолаева, Е.Д. Николенко, И.В. Широлапов — написание/черновая подготовка. О.М. Базанова, А.В. Захаров, А.А. Мельников, Е.Д. Николенко, И.В. Широлапов — написание/обзор и редактирование. О.М. Базанова — администрирование проекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966. 349 с.
2. Бернштейн Н.А. Общая биомеханика. М.: ЦИТ-ВЦСПС, 1926. 416 с.
3. Segawa M. Development of intellect, emotion, and intentions, and their neuronal systems // Brain Nerve. 2008. V. 60. № 9. P. 1009.
4. Ozer E.J., Best S.R., Lipsey T.L., Weiss D.S. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis // Psychol. Bull. 2003. V. 129. № 1. P. 52.
5. Vance M.C., Kovachy B., Dong M., Bui E. Peritraumatic distress: A review and synthesis of 15 years of research // J. Clin. Psychol. 2018. V. 74. № 9. P. 1457.
6. Ramchand R., Schell T.L., Karney B.R. et al. Disparate prevalence estimates of PTSD among service members who served in Iraq and Afghanistan: possible explanations // J. Trauma. Stress. 2010. V. 23. № 1. P. 59.
7. Sundin J., Fear N.T., Iversen A. et al. PTSD after deployment to Iraq: conflicting rates, conflicting claims // Psychol. Med. 2010. V. 40. № 3. P. 367.
8. Васильева А.В., Караваяева Т.А., Незнанов Н.Г. и др. Посттравматическое стрессовое расстройство в парадигме доказательной медицины: патогенез, клиника, диагностика и терапия: методические рекомендации / СПб. НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. СПб., 2022. 33 с.
9. Benjet C., Bromet E., Karam E.G. et al. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey

- Consortium // Psychol. Med. 2016. V. 46. № 2. P. 327.
10. Schnurr P.P. The changing face of PTSD diagnosis // J. Trauma. Stress. 2009. V. 22. № 1. P. 1.
11. Tanielian T., Jaycox L.H. Invisible Wounds of War: Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2008. 424 p.
12. Bradley R., Greene J., Russ E. et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD // Am. J. Psychiatry. 2005. V. 162. № 2. P. 214.
13. Stein D.J., Ipser J.C., Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD) // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. V. 2006. № 1. P. CD002795.
14. Krystal J.H., Davis L.L., Neylan T.C. et al. It is time to address the crisis in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a consensus statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group // Biol. Psychiatry. 2017. V. 82. № 7. P. e51.
15. Nicholson A.A., Harricharan S., Densmore M. et al. Classifying heterogeneous presentations of PTSD via the default mode, central executive, and salience networks with machine learning // NeuroImage. Clin. 2020. V. 27. P. 102262.
16. Lanius R.A., Frewen P.A., Tursich M. et al. Restoring large-scale brain networks in PTSD and related disorders: a proposal for neuroscientifically-informed treatment interventions // Eur. J. Psychotraumatol. 2015. V. 6. P. 27313.
17. Etkin A., Maron-Katz A., Wu W. et al. Using fMRI connectivity to define a treatment-resistant form of post-traumatic stress disorder // Sci. Transl. Med. 2019. V. 11. № 486. P. eaal3236.
18. Штарк М.Б. Заметки о биоуправлении (сегодня и немного о завтра) / Биоуправление-3: Теория и практика. Новосибирск: ИМБК, 1998. С. 5.
19. Ros T., Enriquez-Geppert S., Zotev V. et al. Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (CRED-nf checklist) // Brain. 2020. V. 143. № 6. P. 1674.
20. Belinskaia A., Smetanin N., Lebedev M., Ossadtchi A. Short-delay neurofeedback facilitates training of the parietal alpha rhythm // J. Neural. Eng. 2020. V. 17. № 6. doi: 10.1088/1741-2552/abc8d7
21. Ogden P., Pain C., Fisher J. A sensorimotor approach to the treatment of trauma and dissociation // Psychiatr. Clin. North Am. 2006. V. 29. № 1. P. 263.
22. Напалков Д.А., Ратманова П.О., Салихова Р.Н., Коликов М.Б. Электроэнцефалографические корреляты оптимального функционального состояния головного мозга спортсмена в стрелковом спорте // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12. № 2. С. 219.
23. Babiloni C., Infarinato F., Marzano N. et al. Intra-hemispheric functional coupling of alpha rhythms is related to golfer's performance: a coherence EEG study // Int. J. Psychophysiol. 2011. V. 82. № 3. P. 260.
24. Базанова О.М., Мерная Е.М., Штарк М.Б. Биоуправление в психотмоторном обучении: электрофизиологическое обоснование // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94. № 5. С. 539.
25. Петренко Т.И., Базанова О.М., Кабардов М.К. Перспективы использования биологической обратной связи для обучения музыкантов-исполнителей // Вестник РУДН. Серия: Психология и педагогика. 2019. Т. 16. № 4. С. 495.
26. Brown P., RELISH Consortium, Zhou Y. Large expert-curated database for benchmarking document similarity detection in biomedical literature search // Database. 2019. V. 2019. P. baz085.
27. Анохин П.К. Роль системного аспекта в разработке пограничных проблем нейрофизиологии и психологии // Биомашсистемы. 2018. Т. 2. № 4. С. 22.
28. Tecchio F., Bertoli M., Gianni E. et al. To be is to become. fractal neurodynamics of the body-brain control system // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 609768.
29. Sporns O., Edelman G.M. Solving Bernstein's problem: a proposal for the development of coordinated movement by selection // Child Dev. 1993. V. 64. № 4. P. 960.
30. Friston K., Kiebel S. Predictive coding under the free-energy principle // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2009. V. 364. № 1521. P. 1211.
31. Javadi A.-H., Beyko A., Walsh V., Kanai R. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex biases action choice in a perceptual decision task // J. Cogn. Neurosci. 2015. V. 27. № 11. P. 2174.
32. Абраменкова В.В., Аванесов В.С., Агамова Н.С. и др. Психология: словарь. Под общ. ред. Петровского А.В., Ярошевского М.Г. 2-е изд., испр. и доп. М.: Политиздат, 1990. 494 с.
33. Lapenta O.M., Keller P.E., Nozaradan S., Varlet M. Spatial and temporal (non)binding of audiovisual rhythms in sensorimotor synchronisation // Exp. Brain Res. 2023. V. 241. № 3. P. 875.
34. Hayes S.C., Luoma J.B., Bond F.W. et al. Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes // Behav. Res. Ther. 2006. V. 44. № 1. P. 1.
35. Kashdan T.B., Barrios V., Forsyth J.P., Steger M.F. Experiential avoidance as a generalized psychological vulnerability: comparisons with coping and emotion regulation strategies // Behav. Res. Ther. 2006. V. 44. № 9. P. 1301.
36. Connor K.M., Davidson J.R.T. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC) // Depress. Anxiety. 2003. V. 18. № 2. P. 76.
37. Tugade M.M., Fredrickson B.L. Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences // J. Pers. Soc. Psychol. 2004. V. 86. № 2. P. 320.

38. *Rutter M.* Resilience, competence, and coping // *Child Abuse Negl.* 2007. V. 31. № 3. P. 205.
39. *Grad F.P.* The preamble of the constitution of the World Health Organization // *Bull. World Health Organ.* 2002. V. 80. № 12. P. 981.
40. *Karim S., Chahal A., Khanji M.Y. et al.* Autonomic cardiovascular control in health and disease // *Compr. Physiol.* 2023. V. 13. № 2. P. 4493.
41. *Brown R.P., Gerbarg P.L.* Yoga breathing, meditation, and longevity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1172. P. 54.
42. *Brown R.P., Gerbarg P.L., Muench F.* Breathing practices for treatment of psychiatric and stress-related medical conditions // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2013. V. 36. № 1. P. 121.
43. *Lehrer P.M., Gevirtz R.* Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 756.
44. *Wallace T., Morris J.T., Glickstein R. et al.* Implementation of a mobile technology-supported diaphragmatic breathing intervention in military mTBI with PTSD // *J. Head Trauma Rehabil.* 2022. V. 37. № 3. P. 152.
45. *Telles M.P.D.C., Diniz-Filho J.A.F., Bastos R.P. et al.* Landscape genetics of *Physalaemus cuvieri* in Brazilian Cerrado: Correspondence between population structure and patterns of human occupation and habitat loss // *Biol. Conserv.* 2007. V. 139. № 1–2. P. 37.
46. *Röttger A., Röttger S., Grossi C. et al.* New metrology for radon at the environmental level // *Meas. Sci. Technology.* 2021. V. 32. № 12. P. 124008.
47. *Siedlecki P., Ivanova T.D., Shoemaker J.K., Garland S.J.* The effects of slow breathing on postural muscles during standing perturbations in young adults // *Exp. Brain Res.* 2022. V. 240. № 10. P. 2623.
48. *Fumoto M., Sato-Suzuki I., Seki Y. et al.* Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition // *Neurosci. Res.* 2004. V. 50. № 3. P. 307.
49. *Uryumtsev D.Y., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I. et al.* Effect of acute hypoxia on cardiorespiratory coherence in male runners // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 630.
50. *Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., Фекличева И.В. и др.* Психологические, нейробиологические и нейро-эндокринологические особенности синдрома посттравматических стрессовых расстройств // *Психология. Психофизиология.* 2018. Т. 11. № 4. С. 73.
51. *Bazanov O.M., Vernon D.* Interpreting EEG alpha activity // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 44. P. 94.
52. *Ливанов М.Н.* Пространственная организация процессов головного мозга. М.: Наука, 1972. 182 с.
53. *Podvalny E., Noy N., Harel M. et al.* A unifying principle underlying the extracellular field potential spectral responses in the human cortex // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 114. № 1. P. 505.
54. *Jensen O., Mazaheri A.* Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition // *Front. Hum. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 186.
55. *Haegens S., Nacher V., Luna R. et al.* α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmic inhibition of neuronal spiking // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. V. 108. № 48. P. 19377.
56. *Babiloni C., Marzano N., Iacoboni M. et al.* Resting state cortical rhythms in athletes: a high-resolution EEG study // *Brain Res. Bull.* 2010. V. 81. № 1. P. 149.
57. *Del Percio C., Babiloni C., Marzano N. et al.* “Neural efficiency” of athletes’ brain for upright standing: a high-resolution EEG study // *Brain Res. Bull.* 2009. V. 79. № 3–4. P. 193.
58. *Jann K., Dierks T., Boesch C. et al.* BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network // *Neuroimage.* 2009. V. 45. № 3. P. 903.
59. *Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K. et al.* Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 30. P. 10243.
60. *Beissner F., Meissner K., Bär K.-J., Napadow V.* The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 25. P. 10503.
61. *Weber S., Aleman A., Hugdahl K.* Involvement of the default mode network under varying levels of cognitive effort // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 6303.
62. *Klimesch W.* EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999. V. 29. № 2–3. P. 169.
63. *Cheung V.C.K., Turolla A., Agostini M. et al.* Muscle synergy patterns as physiological markers of motor cortical damage // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. V. 109. № 36. P. 14652.
64. *d’Avella A., Bizzi E.* Shared and specific muscle synergies in natural motor behaviors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. № 8. P. 3076.
65. *Попов Г.И.* Управление формированием и совершенствованием двигательных действий спортсменов. М.: Триумф, 2022. 400 с.
66. *Талалай Б.Н.* Формирование исполнительских (двигательно-технических) навыков при обучении игре на музыкальных инструментах. Автореферат дис. ... канд. пед. наук: 13.00.02. М., 1982. 235 с.
67. *Voerman G.E., Sandsjö L., Vollenbroek-Hutten M.M.R. et al.* The influence of different intermittent myofeedback training schedules on learning relaxation of the trapezius muscle while performing a gross-motor task // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. V. 93. № 1–2. P. 57.

68. *Malmö R.B., Malmö H.P.* On electromyographic (EMG) gradients and movement-related brain activity: significance for motor control, cognitive functions, and certain psychopathologies // *Int. J. Psychophysiol.* 2000. V. 38. № 2. P. 145.
69. *Yilmaz G., Ungan P., Türker K.S.* EEG-like signals can be synthesized from surface representations of single motor units of facial muscles // *Exp. Brain Res.* 2018. V. 236. № 4. P. 1007.
70. *Cacioppo J., Bush L., Tassinary L.* Microexpressive facial actions as a function of affective stimuli: replication and extension // *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 1992. V. 18. P. 515.
71. *Wijmsman J., Grundlehner B., Liu H. et al.* Towards mental stress detection using wearable physiological sensors // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2011. V. 2011. P. 1798.
72. *Wright W.G., Handy J.D., Haskell A. et al.* History of mild traumatic brain injury affects static balance under complex multisensory manipulations // *J. Neurotrauma.* 2022. V. 39. № 11-12. P. 821.
73. *Meehan A., Lewandowski A., Weaver L.K. et al.* Prospective study of anxiety, post-traumatic stress and depression on postural control, gait, otolith and visuospatial function in military service members with persistent post-concussive symptoms // *Undersea Hyperb. Med.* 2019. V. 46. № 3. P. 271.
74. *Ward C.V.* Interpreting the posture and locomotion of *Australopithecus afarensis*: where do we stand? // *Am. J. Phys. Anthropol.* 2002. Suppl 35. P. 185.
75. *Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л.* Регуляция позы человека. М.: Наука, 1965. 256 с.
76. *Базанова О.М., Ковалева А.В.* Исследования психофизиологических показателей постурального контроля. Вклад российской научной школы. Часть I // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 2. С. 207.
77. *Sibley K.M., Howe T., Lamb S.E. et al.* Recommendations for a core outcome set for measuring standing balance in adult populations: a consensus-based approach // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 3. P. e0120568.
78. *Leow L.-A., Rinchon C., Grahn J.* Familiarity with music increases walking speed in rhythmic auditory cuing // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. V. 1337. P. 53.
79. *Aftanas L.I., Bazanova O.M., Novozhilova N.V.* Posture-motor and posture-ideomotor dual-tasking: a putative marker of psychomotor retardation and depressive rumination in patients with major depressive disorder // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 108.
80. *Leman M., Moelants D., Varewyck M. et al.* Activating and relaxing music entrains the speed of beat synchronized walking // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 7. P. e67932.
81. *Bazanava O.M., Kholodina N.V., Nikolenko E.D. et al.* Training of support afferentation in postmenopausal women // *Int. J. Psychophysiol.* 2017. V. 122. P. 65.
82. *Chemin B., Mouraux A., Nozaradan S.* Body movement selectively shapes the neural representation of musical rhythms // *Psychol. Sci.* 2014. V. 25. № 12. P. 2147.
83. *Andreeva A., Melnikov A., Skvortsov D. et al.* Postural stability in athletes: The role of sport direction // *Gait Posture.* 2021. V. 89. P. 120.
84. *Negahban H., Aryan N., Mazaheri M. et al.* Effect of expertise in shooting and Taekwondo on bipedal and unipedal postural control isolated or concurrent with a reaction-time task // *Gait Posture.* 2013. V. 38. № 2. P. 226.
85. *Ouchi Y., Okada H., Yoshikawa E. et al.* Brain activation during maintenance of standing postures in humans // *Brain.* 1999. V. 122 (Pt. 2). P. 329.
86. *Papegaaij S., Taube W., Baudry S. et al.* Aging causes a reorganization of cortical and spinal control of posture // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 28.
87. *Meir-Hasson Y., Kinreich S., Podlipsky I. et al.* An EEG Finger-Print of fMRI deep regional activation // *Neuroimage.* 2014. V. 102. Pt. 1. P. 128.
88. *Zaback M., Missen K.J., Adkin A.L. et al.* Cortical potentials time-locked to discrete postural events during quiet standing are facilitated during postural threat exposure // *J. Physiol.* 2023. V. 601. № 12. P. 2473.
89. *Dubbioso R., Manganelli F., Siebner H.R., Di Lazzaro V.* Fast Intracortical Sensory-Motor Integration: A Window Into the Pathophysiology of Parkinson's Disease // *Front. Hum. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 111.
90. *Northoff G., Hirjak D., Wolf R.C. et al.* All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders // *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 26. № 1. P. 92.
91. *Compean E., Hamner M.* Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019. V. 88. P. 265.
92. *Zakharov A.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A., Khivintseva E.V.* Parasomnias associated with disordered arousal from slow-wave sleep: mechanism of occurrence and neurophysiological characteristics // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2020. V. 50. № 3. P. 270.
93. *Gieselmann A., Ait Aoudia M., Carr M. et al.* Aetiology and treatment of nightmare disorder: State of the art and future perspectives // *J. Sleep Res.* 2019. V. 28. № 4. P. e12820.
94. *Engel-Yeger B., Palgy-Levin D., Lev-Wiesel R.* The sensory profile of people with post-traumatic stress symptoms // *Occup. Ther. Mental Health.* 2013. V. 29. № 3. P. 266.
95. *Shochat T., Tzischinsky O., Engel-Yeger B.* Sensory hypersensitivity as a contributing factor in the relation between sleep and behavioral disorders in normal schoolchildren // *Behav. Sleep Med.* 2009. V. 7. № 1. P. 53.
96. *Engel-Yeger B., Dunn W.* The Relationship between sensory processing difficulties and anxiety level of healthy adults // *Br. J. Occup. Ther.* 2011. V. 74. № 5. P. 210.

97. *Adenauer H., Pinösch S., Catani C. et al.* Early processing of threat cues in posttraumatic stress disorder-evidence for a cortical vigilance-avoidance reaction // *Biol. Psychiatry*. 2010. V. 68. № 5. P. 451.
98. *Ge Y., Wu J., Sun X., Zhang K.* Enhanced mismatch negativity in adolescents with posttraumatic stress disorder (PTSD) // *Int. J. Psychophysiol.* 2011. V. 79. № 2. P. 231.
99. *Harricharan S., Nicholson A.A., Densmore M. et al.* Sensory overload and imbalance: Resting-state vestibular connectivity in PTSD and its dissociative subtype // *Neuropsychologia*. 2017. V. 106. P. 169.
100. *Clancy K., Ding M., Bernat E. et al.* Restless "rest": intrinsic sensory hyperactivity and disinhibition in post-traumatic stress disorder // *Brain*. 2017. V. 140. № 7. P. 2041.
101. *Blechert J., Michael T., Grossman P. et al.* Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder // *Psychosom. Med.* 2007. V. 69. № 9. P. 935.
102. *Pole N.* The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis // *Psychol. Bull.* 2007. V. 133. № 5. P. 725.
103. *Streeter C.C., Gerbarg P.L., Saper R.B. et al.* Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder // *Med. Hypotheses*. 2012. V. 78. № 5. P. 571.
104. *Campbell A.A., Wisco B.E., Silvia P.J., Gay N.* Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // *Biol. Psychol.* 2019. V. 144. P. 125.
105. *Cohen H., Kotler M., Matar M.A. et al.* Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder // *Biol. Psychiatry*. 1998. V. 44. № 10. P. 1054.
106. *Wilhelm F.H., Grossman P., Coyle M.A.* Improving estimation of cardiac vagal tone during spontaneous breathing using a paced breathing calibration // *Biomed. Sci. Instrum.* 2004. V. 40. P. 317.
107. *Tolin D.F., Billingsley A.L., Hallion L.S., Diefenbach G.J.* Low pre-treatment end-tidal CO₂ predicts dropout from cognitive-behavioral therapy for anxiety and related disorders // *Behav. Res. Ther.* 2017. V. 90. P. 32.
108. *Gazi A.H., Wittbrodt M.T., Harrison A.B. et al.* Robust estimation of respiratory variability uncovers correlates of limbic brain activity and transcutaneous cervical vagus nerve stimulation in the context of traumatic stress // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2022. V. 69. № 2. P. 849.
109. *Karl A., Malta L.S., Maercker A.* Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder // *Biol. Psychol.* 2006. V. 71. № 2. P. 123.
110. *Javanbakht A., Liberzon I., Amirsadri A. et al.* Event-related potential studies of post-traumatic stress disorder: a critical review and synthesis // *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2011. V. 1. № 1. P. 5.
111. *Holstein D.H., Vollenweider F.X., Jäncke L. et al.* P50 suppression, prepulse inhibition, and startle reactivity in the same patient cohort suffering from posttraumatic stress disorder // *J. Affect. Disord.* 2010. V. 126. № 1–2. P. 188.
112. *Gjini K., Boutros N.N., Haddad L. et al.* Evoked potential correlates of post-traumatic stress disorder in refugees with history of exposure to torture // *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. № 10. P. 1492.
113. *Fan J., Xu P., Van Dam N.T. et al.* Spontaneous brain activity relates to autonomic arousal // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 33. P. 11176.
114. *Jokić-Begić N., Begić D.* Quantitative electroencephalogram (qEEG) in combat veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Nord. J. Psychiatry*. 2003. V. 57. № 5. P. 351.
115. *Falconer E., Bryant R., Felmingham K.L. et al.* The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder // *J. Psychiatry Neurosci.* 2008. V. 33. № 5. P. 413.
116. *Yoon T., Keller M.L., De-Lap B.S. et al.* Sex differences in response to cognitive stress during a fatiguing contraction // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 107. № 5. P. 1486.
117. *Southwick S.M., Paige S., Morgan C.A. et al.* Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin // *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. 1999. V. 4. № 4. P. 242.
118. *Tanev K.S., Orr S.P., Pace-Schott E.F. et al.* Positive association between nightmares and heart rate response to loud tones: relationship to parasympathetic dysfunction in PTSD nightmares // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2017. V. 205. № 4. P. 308.
119. *Mäder T., Oliver K.I., Daffre C. et al.* Autonomic activity, posttraumatic and nontraumatic nightmares, and PTSD after trauma exposure // *Psychol. Med.* 2023. V. 53. № 3. P. 731.
120. *Carlson J.G., Chemtob C.M., Hedlund N.L. et al.* Characteristics of veterans in Hawaii with and without diagnoses of post-traumatic stress disorder // *Hawaii Med. J.* 1994. V. 53. № 11. P. 314.
121. *Carlson J.G., Singelis T.M., Chemtob C.M.* Facial EMG responses to combat-related visual stimuli in veterans with and without posttraumatic stress disorder // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 1997. V. 22. № 4. P. 247.
122. *Mierau A., Hülsmüller T., Strüder H.K.* Changes in cortical activity associated with adaptive behavior during repeated balance perturbation of unpredictable timing // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 272.
123. *Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. et al.* Principles of Neural Science, Fifth Edition. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical, 2012. 1760 p.
124. *Сафонов В.К., Абабков В.А., Веревошкин С.В. и др.* Биологические и психологические детерминанты реагирования на ситуации социального стресса // *Психология. Психофизиология*. 2013. Т. 6. № 3. С. 82.

125. *Volchan E., Rocha-Rego V., Bastos A.F. et al.* Immobility reactions under threat: A contribution to human defensive cascade and PTSD // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 76. Pt. A. P. 29.
126. *Aron C.M., Harvey S., Hainline B. et al.* Post-traumatic stress disorder (PTSD) and other trauma-related mental disorders in elite athletes: a narrative review // *Br. J. Sports Med.* 2019. V. 53. № 12. P. 779.
127. *Зонов А.А., Насырова Е.Г., Леонтьев Е.А.* Изменения психофизиологических показателей после тренинга с использованием нейробиоуправления у лиц, перенесших COVID-19 // *Acta Med. Eurasica.* 2022. № 2. С. 1.
128. *Klimesch W., Sauseng P., Gerloff C.* Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17. № 5. P. 1129.
129. *Князев Г.Г., Бочаров А.В., Митрофанова Л.Г. и др.* ЭЭГ-корреляты агрессивности и тревожности в модели социальных взаимодействий // *Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2011. Т. 61. № 6. С. 716.
130. *Curatolo M., Arendt-Nielsen L.* Central hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2015. V. 26. № 2. P. 175.
- (Post-Traumatic Stress Disorder in the Paradigm of Evidence-Based Medicine: Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Therapy: Methodological Recommendations), St. Petersburg: Natsional'nyi Meditsinskii Issledovatel'skii Tsentr Psikhiiatrii i Nevrologii Im. V.M. Bekhtereva, 2022. 33 p.
9. *Benjet C., Bromet E., Karam E.G. et al.* The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium // *Psychol. Med.* 2016. V. 46. № 2. P. 327.
10. *Schnurr P.P.* The changing face of PTSD diagnosis // *J. Trauma. Stress.* 2009. V. 22. № 1. P. 1.
11. *Tanielian T., Jaycox L.H.* Invisible Wounds of War: Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2008. 424 p.
12. *Bradley R., Greene J., Russ E. et al.* A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD // *Am. J. Psychiatry.* 2005. V. 162. № 2. P. 214.
13. *Stein D.J., Ipser J.C., Seedat S.* Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. V. 2006. № 1. P. CD002795.
14. *Krystal J.H., Davis L.L., Neylan T.C. et al.* It is time to address the crisis in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a consensus statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group // *Biol. Psychiatry.* 2017. V. 82. № 7. P. e51.
15. *Nicholson A.A., Harricharan S., Densmore M. et al.* Classifying heterogeneous presentations of PTSD via the default mode, central executive, and salience networks with machine learning // *NeuroImage. Clin.* 2020. V. 27. P. 102262.
16. *Lanius R.A., Frewen P.A., Tursich M. et al.* Restoring large-scale brain networks in PTSD and related disorders: a proposal for neuroscientifically-informed treatment interventions // *Eur. J. Psychotraumatol.* 2015. V. 6. P. 27313.
17. *Etkin A., Maron-Katz A., Wu W. et al.* Using fMRI connectivity to define a treatment-resistant form of post-traumatic stress disorder // *Sci. Transl. Med.* 2019. V. 11. № 486. P. eaal3236.
18. *Shtark M.B.* Notes on biofeedback (today and a little about tomorrow), [Bioupravlenie-3: teoriya i praktika] (Biofeedback-3: Theory and Practice). Novosibirsk: Inst. Mol. Biol. Kletki, 1998. P. 5.
19. *Ros T., Enriquez-Geppert S., Zotev V. et al.* Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (CRED-nf checklist) // *Brain.* 2020. V. 143. № 6. P. 1674.
20. *Belinskaia A., Smetanin N., Lebedev M., Ossadtchi A.* Short-delay neurofeedback facilitates training of the parietal alpha rhythm // *J. Neural. Eng.* 2020. V. 17. № 6. doi: 10.1088/1741-2552/abc8d7
21. *Ogden P., Pain C., Fisher J.* A sensorimotor approach to the treatment of trauma and dissociation // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2006. V. 29. № 1. P. 263.

REFERENCES

22. *Napalkov D.A., Ratmanova P.O., Salykhova R.N., Kolikoff M.B.* Electroencephalographic markers of optimal performance in marksmen // *Bull. Siber. Med.* 2013. V. 12. № 2. P. 219.
23. *Babiloni C., Infarinato F., Marzano N. et al.* Intra-hemispheric functional coupling of alpha rhythms is related to golfer's performance: a coherence EEG study // *Int. J. Psychophysiol.* 2011. V. 82. № 3. P. 260.
24. *Bazanova O.M., Mernaya E.M., Shtark M.B.* Biofeedback in psychomotor training: electrophysiological basis // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009. V. 39. № 5. P. 437.
25. *Petrenko T.I., Bazanova O.M., Kabardov M.K.* Prospects for using biofeedback to train performing musicians // *Vestn. Ross. Univ. Druzhby Nar. Ser. Psikholog. Pedagog.* 2019. V. 16. № 4. P. 495.
26. *Brown P., RELISH Consortium, Zhou Y.* Large expert-curated database for benchmarking document similarity detection in biomedical literature search // *Database.* 2019. V. 2019. P. baz085.
27. *Anokhin P.K.* The role of systemic aspect in the development of boundary problems of neurophysiology and psychology // *Biomashsistemy.* 2018. V. 2. № 4. P. 22.
28. *Tecchio F., Bertoli M., Gianni E. et al.* To be is to become. fractal neurodynamics of the body-brain control system // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 609768.
29. *Sporns O., Edelman G.M.* Solving Bernstein's problem: a proposal for the development of coordinated movement by selection // *Child Dev.* 1993. V. 64. № 4. P. 960.
30. *Friston K., Kiebel S.* Predictive coding under the free-energy principle // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2009. V. 364. № 1521. P. 1211.
31. *Javadi A.-H., Beyko A., Walsh V., Kanai R.* Transcranial direct current stimulation of the motor cortex biases action choice in a perceptual decision task // *J. Cogn. Neurosci.* 2015. V. 27. № 11. P. 2174.
32. *Abramenkova V.V., Avanesov V.S., Agamova N.S. et al.* [Psikhologiya: slovar'] (Psychology: Dictionary). Eds. Petrovskii A.V., Yaroshevskii M.G. Moscow: Politizdat, 1990. 494 p.
33. *Lapenta O.M., Keller P.E., Nozaradan S., Varlet M.* Spatial and temporal (non)binding of audiovisual rhythms in sensorimotor synchronisation // *Exp. Brain Res.* 2023. V. 241. № 3. P. 875.
34. *Hayes S.C., Luoma J.B., Bond F.W. et al.* Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes // *Behav. Res. Ther.* 2006. V. 44. № 1. P. 1.
35. *Kashdan T.B., Barrios V., Forsyth J.P., Steger M.F.* Experiential avoidance as a generalized psychological vulnerability: comparisons with coping and emotion regulation strategies // *Behav. Res. Ther.* 2006. V. 44. № 9. P. 1301.
36. *Connor K.M., Davidson J.R.T.* Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC) // *Depress. Anxiety.* 2003. V. 18. № 2. P. 76.
37. *Tugade M.M., Fredrickson B.L.* Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2004. V. 86. № 2. P. 320.
38. *Rutter M.* Resilience, competence, and coping // *Child Abuse Negl.* 2007. V. 31. № 3. P. 205.
39. *Grad F.P.* The preamble of the Constitution of the World Health Organization // *Bull. World Health Organ.* 2002. V. 80. № 12. P. 981.
40. *Karim S., Chahal A., Khanji M.Y. et al.* Autonomic cardiovascular control in health and disease // *Compr. Physiol.* 2023. V. 13. № 2. P. 4493.
41. *Brown R.P., Gerbarg P.L.* Yoga breathing, meditation, and longevity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1172. P. 54.
42. *Brown R.P., Gerbarg P.L., Muench F.* Breathing practices for treatment of psychiatric and stress-related medical conditions // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2013. V. 36. № 1. P. 121.
43. *Lehrer P.M., Gevirtz R.* Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 756.
44. *Wallace T., Morris J.T., Glickstein R. et al.* Implementation of a mobile technology-supported diaphragmatic breathing intervention in military mTBI with PTSD // *J. Head Trauma Rehabil.* 2022. V. 37. № 3. P. 152.
45. *Telles M.P.D.C., Diniz-Filho J.A.F., Bastos R.P. et al.* Landscape genetics of *Physalaemus cuvieri* in Brazilian Cerrado: Correspondence between population structure and patterns of human occupation and habitat loss // *Biol. Conserv.* 2007. V. 139. № 1–2. P. 37.
46. *Röttger A., Röttger S., Grossi C. et al.* New metrology for radon at the environmental level // *Meas. Sci. Technology.* 2021. V. 32. № 12. P. 124008.
47. *Siedlecki P., Ivanova T.D., Shoemaker J.K., Garland S.J.* The effects of slow breathing on postural muscles during standing perturbations in young adults // *Exp. Brain Res.* 2022. V. 240. № 10. P. 2623.
48. *Fumoto M., Sato-Suzuki I., Seki Y. et al.* Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition // *Neurosci. Res.* 2004. V. 50. № 3. P. 307.
49. *Uryumtsev D.Y., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I. et al.* Effect of acute hypoxia on cardiorespiratory coherence in male runners // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 630.
50. *Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Feklicheva I.V. et al.* Psychological, neurobiological and neuroendocrinological characteristics of post-traumatic stress disorder syndrome // *Psikholog. Psikhofiziol.* 2018. V. 11. № 4. P. 73.
51. *Bazanova O.M., Vernon D.* Interpreting EEG alpha activity // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 44. P. 94.

52. *Livanov M.N.* [Prostranstvennaya organizatsiya protsessov golovnoy mozga] (Spatial Organization of Cerebral Processes). Moscow: Nauka, 1972. 182 p.
53. *Podvalny E., Noy N., Harel M. et al.* A unifying principle underlying the extracellular field potential spectral responses in the human cortex // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 114. № 1. P. 505.
54. *Jensen O., Mazaheri A.* Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition // *Front. Hum. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 186.
55. *Haegens S., Nácher V., Luna R. et al.* α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. V. 108. № 48. P. 19377.
56. *Babiloni C., Marzano N., Iacoboni M. et al.* Resting state cortical rhythms in athletes: a high-resolution EEG study // *Brain Res. Bull.* 2010. V. 81. № 1. P. 149.
57. *Del Percio C., Babiloni C., Marzano N. et al.* "Neural efficiency" of athletes' brain for upright standing: a high-resolution EEG study // *Brain Res. Bull.* 2009. V. 79. № 3–4. P. 193.
58. *Jann K., Dierks T., Boesch C. et al.* BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network // *Neuroimage.* 2009. V. 45. № 3. P. 903.
59. *Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K. et al.* Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 30. P. 10243.
60. *Beissner F., Meissner K., Bär K.-J., Napadow V.* The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 25. P. 10503.
61. *Weber S., Aleman A., Hugdahl K.* Involvement of the default mode network under varying levels of cognitive effort // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 6303.
62. *Klimesch W.* EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999. V. 29. № 2–3. P. 169.
63. *Cheung V.C.K., Turolla A., Agostini M. et al.* Muscle synergy patterns as physiological markers of motor cortical damage // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. V. 109. № 36. P. 14652.
64. *d'Avella A., Bizzi E.* Shared and specific muscle synergies in natural motor behaviors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. № 8. P. 3076.
65. *Popov G.I.* [Upravlenie formirovaniem i sovershenstvovaniem dvigatel'nykh deistvii sportsmenov] (Management of the Formation and Improvement of Motor Actions in Athletes). Moscow: Triumph, 2022. 400 p.
66. *Talalai B.N.* [Formation of performing (motor-technical) skills while learning to play musical instruments]. Extended abstract of cand. sci. dissertation, Moscow, 1982. 235 p.
67. *Voerman G.E., Sandsjö L., Vollenbroek-Hutten M.M.R. et al.* The influence of different intermittent myofeedback training schedules on learning relaxation of the trapezius muscle while performing a gross-motor task // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. V. 93. № 1–2. P. 57.
68. *Malmö R.B., Malmö H.P.* On electromyographic (EMG) gradients and movement-related brain activity: significance for motor control, cognitive functions, and certain psychopathologies // *Int. J. Psychophysiol.* 2000. V. 38. № 2. P. 145.
69. *Yilmaz G., Ungan P., Türker K.S.* EEG-like signals can be synthesized from surface representations of single motor units of facial muscles // *Exp. Brain Res.* 2018. V. 236. № 4. P. 1007.
70. *Cacioppo J., Bush L., Tassinary L.* Microexpressive facial actions as a function of affective stimuli: replication and extension // *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 1992. V. 18. P. 515.
71. *Wijnsman J., Grundlehner B., Liu H. et al.* Towards mental stress detection using wearable physiological sensors // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2011. V. 2011. P. 1798.
72. *Wright W.G., Handy J.D., Haskell A. et al.* History of mild traumatic brain injury affects static balance under complex multisensory manipulations // *J. Neurotrauma.* 2022. V. 39. № 11–12. P. 821.
73. *Meehan A., Lewandowski A., Weaver L.K. et al.* Prospective study of anxiety, post-traumatic stress and depression on postural control, gait, otolith and visuospatial function in military service members with persistent post-concussive symptoms // *Undersea Hyperb. Med.* 2019. V. 46. № 3. P. 271.
74. *Ward C.V.* Interpreting the posture and locomotion of *Australopithecus afarensis*: where do we stand? // *Am. J. Phys. Anthropol.* 2002. Suppl 35. P. 185.
75. *Gurfinkel' V.S., Kots Ya.M., Shik M.L.* [Regulyatsiya pozy cheloveka] (Human Posture Control). Moscow: Nauka, 1965. 256 p.
76. *Bazanov O.M., Kovaleva A.V.* Psychophysiological indicators of postural control. contribution of the Russian scientific school. Part I // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 2. P. 207.
77. *Sibley K.M., Howe T., Lamb S.E. et al.* Recommendations for a core outcome set for measuring standing balance in adult populations: a consensus-based approach // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 3. P. e0120568.
78. *Leow L.-A., Rinchon C., Grahn J.* Familiarity with music increases walking speed in rhythmic auditory cuing // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. V. 1337. P. 53.
79. *Aftanas L.I., Bazanov O.M., Novozhilova N.V.* Posture-motor and posture-ideomotor dual-tasking: A putative marker of psychomotor retardation and depressive rumination in patients with major depressive disorder // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 108.
80. *Leman M., Moelants D., Varewyck M. et al.* Activating and relaxing music entrains the speed of beat

- synchronized walking // PLoS One. 2013. V. 8. № 7. P. e67932.
81. Bazanova O.M., Kholodina N.V., Nikolenko E.D. et al. Training of support afferentation in postmenopausal women // Int. J. Psychophysiol. 2017. V. 122. P. 65.
 82. Chemin B., Mouraux A., Nozaradan S. Body movement selectively shapes the neural representation of musical rhythms // Psychol. Sci. 2014. V. 25. № 12. P. 2147.
 83. Andreeva A., Melnikov A., Skvortsov D. et al. Postural stability in athletes: The role of sport direction // Gait Posture. 2021. V. 89. P. 120.
 84. Negahban H., Aryan N., Mazaheri M. et al. Effect of expertise in shooting and Taekwondo on bipedal and unipedal postural control isolated or concurrent with a reaction-time task // Gait Posture. 2013. V. 38. № 2. P. 226.
 85. Ouchi Y., Okada H., Yoshikawa E. et al. Brain activation during maintenance of standing postures in humans // Brain. 1999. V. 122 (Pt. 2). P. 329.
 86. Papegaaij S., Taube W., Baudry S. et al. Aging causes a reorganization of cortical and spinal control of posture // Front. Aging Neurosci. 2014. V. 6. P. 28.
 87. Meir-Hasson Y., Kinreich S., Podlipsky I. et al. An EEG finger-print of fMRI deep regional activation // Neuroimage. 2014. V. 102. Pt. 1. P. 128.
 88. Zaback M., Missen K.J., Adkin A.L. et al. Cortical potentials time-locked to discrete postural events during quiet standing are facilitated during postural threat exposure // J. Physiol. 2023. V. 601. № 12. P. 2473.
 89. Dubbioso R., Manganelli F., Siebner H.R., Di Lazzaro V. Fast intracortical sensory-motor integration: a window into the pathophysiology of Parkinson's disease // Front. Hum. Neurosci. 2019. V. 13. P. 111.
 90. Northoff G., Hirjak D., Wolf R.C. et al. All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders // Mol. Psychiatry. 2021. V. 26. № 1. P. 92.
 91. Compean E., Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2019. V. 88. P. 265.
 92. Zakharov A.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A., Khivintseva E.V. Parasomnias associated with disordered arousal from slow-wave sleep: mechanism of occurrence and neurophysiological characteristics // Neurosci. Behav. Physiol. 2020. V. 50. № 3. P. 270.
 93. Gieselmann A., Ait Aoudia M., Carr M. et al. Aetiology and treatment of nightmare disorder: State of the art and future perspectives // J. Sleep Res. 2019. V. 28. № 4. P. e12820.
 94. Engel-Yeger B., Palgy-Levin D., Lev-Wiesel R. The sensory profile of people with post-traumatic stress symptoms // Occup. Ther. Mental Health. 2013. V. 29. № 3. P. 266.
 95. Shochat T., Tzischinsky O., Engel-Yeger B. Sensory hypersensitivity as a contributing factor in the relation between sleep and behavioral disorders in normal schoolchildren // Behav. Sleep Med. 2009. V. 7. № 1. P. 53.
 96. Engel-Yeger B., Dunn W. The relationship between sensory processing difficulties and anxiety level of healthy adults // Br. J. Occup. Ther. 2011. V. 74. № 5. P. 210.
 97. Adenauer H., Pinösch S., Catani C. et al. Early processing of threat cues in posttraumatic stress disorder-evidence for a cortical vigilance-avoidance reaction // Biol. Psychiatry. 2010. V. 68. № 5. P. 451.
 98. Ge Y., Wu J., Sun X., Zhang K. Enhanced mismatch negativity in adolescents with posttraumatic stress disorder (PTSD) // Int. J. Psychophysiol. 2011. V. 79. № 2. P. 231.
 99. Haricharan S., Nicholson A.A., Densmore M. et al. Sensory overload and imbalance: Resting-state vestibular connectivity in PTSD and its dissociative subtype // Neuropsychologia. 2017. V. 106. P. 169.
 100. Clancy K., Ding M., Bernat E. et al. Restless "rest": intrinsic sensory hyperactivity and disinhibition in post-traumatic stress disorder // Brain. 2017. V. 140. № 7. P. 2041.
 101. Blechert J., Michael T., Grossman P. et al. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder // Psychosom. Med. 2007. V. 69. № 9. P. 935.
 102. Pole N. The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis // Psychol. Bull. 2007. V. 133. № 5. P. 725.
 103. Streeter C.C., Gerbarg P.L., Saper R.B. et al. Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder // Med. Hypotheses. 2012. V. 78. № 5. P. 571.
 104. Campbell A.A., Wisco B.E., Silvia P.J., Gay N. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // Biol. Psychol. 2019. V. 144. P. 125.
 105. Cohen H., Kotler M., Matar M.A. et al. Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder // Biol. Psychiatry. 1998. V. 44. № 10. P. 1054.
 106. Wilhelm F.H., Grossman P., Coyle M.A. Improving estimation of cardiac vagal tone during spontaneous breathing using a paced breathing calibration // Biomed. Sci. Instrum. 2004. V. 40. P. 317.
 107. Tolin D.F., Billingsley A.L., Hallion L.S., Diefenbach G.J. Low pre-treatment end-tidal CO₂ predicts dropout from cognitive-behavioral therapy for anxiety and related disorders // Behav. Res. Ther. 2017. V. 90. P. 32.
 108. Gazi A.H., Wittbrodt M.T., Harrison A.B. et al. Robust estimation of respiratory variability uncovers correlates of limbic brain activity and transcutaneous cervical vagus nerve stimulation in the context of traumatic stress // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2022. V. 69. № 2. P. 849.

109. *Karl A., Malta L.S., Maercker A.* Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder // *Biol. Psychol.* 2006. V. 71. № 2. P. 123.
110. *Javanbakht A., Liberzon I., Amirsadri A. et al.* Event-related potential studies of post-traumatic stress disorder: a critical review and synthesis // *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2011. V. 1. № 1. P. 5.
111. *Holstein D.H., Vollenweider F.X., Jäncke L. et al.* P50 suppression, prepulse inhibition, and startle reactivity in the same patient cohort suffering from posttraumatic stress disorder // *J. Affect. Disord.* 2010. V. 126. № 1–2. P. 188.
112. *Gjini K., Boutros N.N., Haddad L. et al.* Evoked potential correlates of post-traumatic stress disorder in refugees with history of exposure to torture // *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. № 10. P. 1492.
113. *Fan J., Xu P., Van Dam N.T. et al.* Spontaneous brain activity relates to autonomic arousal // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 33. P. 11176.
114. *Jokić-Begić N., Begić D.* Quantitative electroencephalogram (qEEG) in combat veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Nord. J. Psychiatry.* 2003. V. 57. № 5. P. 351.
115. *Falconer E., Bryant R., Felmingham K.L. et al.* The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder // *J. Psychiatry Neurosci.* 2008. V. 33. № 5. P. 413.
116. *Yoon T., Keller M.L., De-Lap B.S. et al.* Sex differences in response to cognitive stress during a fatiguing contraction // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 107. № 5. P. 1486.
117. *Southwick S.M., Paige S., Morgan C.A. et al.* Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* 1999. V. 4. № 4. P. 242.
118. *Tanev K.S., Orr S.P., Pace-Schott E.F. et al.* Positive association between nightmares and heart rate response to loud tones: relationship to parasympathetic dysfunction in PTSD nightmares // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2017. V. 205. № 4. P. 308.
119. *Mäder T., Oliver K.I., Daffre C. et al.* Autonomic activity, posttraumatic and nontraumatic nightmares, and PTSD after trauma exposure // *Psychol. Med.* 2023. V. 53. № 3. P. 731.
120. *Carlson J.G., Chemtob C.M., Hedlund N.L. et al.* Characteristics of veterans in Hawaii with and without diagnoses of post-traumatic stress disorder // *Hawaii Med. J.* 1994. V. 53. № 11. P. 314.
121. *Carlson J.G., Singelis T.M., Chemtob C.M.* Facial EMG responses to combat-related visual stimuli in veterans with and without posttraumatic stress disorder // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 1997. V. 22. № 4. P. 247.
122. *Mierau A., Hülzdünker T., Strüder H.K.* Changes in cortical activity associated with adaptive behavior during repeated balance perturbation of unpredictable timing // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 272.
123. *Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. et al.* Principles of Neural Science, Fifth Edition. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical, 2012. 1760 p.
124. *Safonov V.K., Ababkov V.A., Verevochkin S.V. et al.* Biological and psychological determinants in response to social stress // *Psikhol. Psikhofiziol.* 2013. V. 6. № 3. P. 82.
125. *Volchan E., Rocha-Rego V., Bastos A.F. et al.* Immobility reactions under threat: A contribution to human defensive cascade and PTSD // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 76. Pt. A. P. 29.
126. *Aron C.M., Harvey S., Hainline B. et al.* Post-traumatic stress disorder (PTSD) and other trauma-related mental disorders in elite athletes: a narrative review // *Br. J. Sports Med.* 2019. V. 53. № 12. P. 779.
127. *Zonov A.A., Nasyrova E.G., Leontiev E.A.* Changes in psycho-physiological indicators after training with the use of neuro-biofeedback in people who survived the COVID-19 // *Acta Med. Eurasica.* 2022. № 2. P. 1.
128. *Klimesch W., Sauseng P., Gerloff C.* Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17. № 5. P. 1129.
129. *Kniazev G.G., Bocharov A.V., Mitrofanova L.G. et al.* [EEG correlates of aggression and anxiety in a social interaction model] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2011. V. 61 № 6. P. 716.
130. *Curatolo M., Arendt-Nielsen L.* Central hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2015. V. 26. № 2. P. 175.

Study of Psychophysiological Indicators of Sensorimotor Integration in PTSD. Justification of the Choice of Targets for Biofeedback

**O. M. Bazanova^{a, b, *}, N. V. Balioz^c, S. A. Ermolaeva^d, A. V. Zakharov^e, A. A. Zonov^f,
I. V. Larkova^g, T. A. Mariyanovska^h, A. A. Melnikovⁱ, E. D. Nikolenko^a, E. P. Plotnikova^j,
P. D. Rudych^h, I. V. Shirolapov^e**

^a*Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russia*

^b*Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow region, Dolgoprudny, Russia*

^c*State Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

^d*Saint-Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, St. Petersburg, Russia*

^e*Samara State Medical University, Samara, Russia*

^f*LLC "Neurobotics", Zelenograd, Russia*

^g*Lugansk Republican Center for Emergency Medical Care and Medicine of the Catastrophes, Lugansk, LPR, Russia*

^h*Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia*

ⁱ*Russian University Sport "SCOLIPE", Moscow, Russia*

^j*Lugansk State Medical University, Lugansk, LPR, Russia*

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

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is an actual medico-social problem. The pathogenesis of PTSD closely relates to impairment of sensorimotor integration (SMI). The effectiveness of psychosomatic disorder therapy for PTSD rehabilitation can be improved by restoring normal sensorimotor integration. The review examines various autonomic, electro-physiological and postural markers of high sensory motor integration in highly skilled athletes and musicians, as well as impairment of these indices in persons with PTSD. We have established that the most accessible and informative indicators of SMI are: an increase in EEG power in the individually adjusted high-frequency alpha-band, a reduction in energy demands for posture control and a decrease in the electromyographic activity of redundant muscles, not involved in motor-cognitive dual task. In the future, it is planned to use these indicators to diagnose stress disorders and to develop sensorimotor integration recovery training in patients with PTSD.

Keywords: sensorimotor control, coordination, post-traumatic stress disorder, biofeedback, cognitive functions, emotions, stress, autonomic functions, electroencephalography, electromyography, stabilography.

УДК 612.821

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УТОМЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ МОНИТОРИНГА ОКУЛОМОТОРНЫХ СОБЫТИЙ

© 2024 г. И. И. Шошина^{1,*}, С. Д. Коваленко², В. В. Кузнецов³, И. В. Брак^{4,5},
А. М. Кашевник⁶

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Институт когнитивных исследований,
Санкт-Петербург, Россия

²Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия

³Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" РАН, Москва, Россия

⁴Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

⁵Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁶Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: shoshinaii@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2023 г.

После доработки 26.01.2024 г.

Принята к публикации 02.02.2024 г.

Рассмотрены теоретические предпосылки определения функционального состояния утомления на основе анализа стратегии глазных движений, современные методы оценки движений глаз. Анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время существует огромное количество численных характеристик движений глаз, динамика которых гипотетически может позволить судить о степени утомления человека. Однако, пока отсутствуют предложения метода определения степени утомления на основе анализа стратегии глазных движений. В связи с этим, основываясь на представлениях о статическом и динамическом зрении, предложено рассматривать сдвиг численных характеристик движений глаз в сторону показателей, отражающих стратегию динамического зрения, как свидетельство утомления.

Ключевые слова: утомление, глазные движения, стратегии движений глаз, окуломоторные события, айтрекинг, биометрия.

DOI: 10.31857/S0131164624030074, **EDN:** BULTQU

Утомление — это функциональное состояние, сопровождающееся снижением работоспособности, потерей внимания, замедлением реакции, ростом количества ошибок и другими проявлениями на различных уровнях организации целенаправленной деятельности [1, 2]. Выполнение человеком профессиональной деятельности в состоянии утомления может послужить причиной катастрофических последствий в работе представителей различных профессий: операторов атомных станций, авиадиспетчеров, водителей судов, самолетов, железнодорожных составов, грузового, общественного и личного автотранспорта. В связи с этим, во многих сферах производственной деятельности в настоящее время становятся все более популярны системы поддержки оператора (*Worker Assistance Systems*) [3]. Задача таких

систем, определяя когнитивное состояние оператора и операционный контекст, обеспечивать соответствующие им рекомендации. Раннее обнаружение признаков утомления оператора является решающим фактором для предотвращения возможных нештатных и аварийных ситуаций. Одной из важнейших задач является также дистанционная оценка признаков утомления.

Y. Borgia et al. [3], основываясь на анализе систем поддержки операторов, резюмируют, что измерения параметров глазных движений позволяют в режиме близком к реальному времени дистанционно отслеживать внимание оператора к той или иной области рабочего пространства, объекту наблюдения.

Основной целью настоящей работы является анализ современных исследований определения утомления человека на основе мониторинга параметров глазных движений.

Теоретические предпосылки определения функционального состояния утомления на основе анализа стратегии глазных движений

Функциональное состояние описывается комплексом интегральных характеристик, которые прямо или косвенно обуславливают выполнение любого вида деятельности [1]. Функциональное состояние утомления имеет разнообразные проявления на поведенческом (снижение производительности труда, уменьшение скорости и точности работы), физиологическом (затруднение выработки условных связей, повышение инерционности в динамике нервных процессов) и когнитивном (снижение чувствительности, нарушение внимания, памяти, сдвиги в эмоционально-мотивационной сфере) уровнях [1, 2, 4, 5].

Современные системы технического зрения определяют состояние утомления человека на основе анализа косвенных признаков: доли времени, в течение которого были закрыты глаза (показатель *PERCLOS*), продолжительности морганий, частоты кивков головы, положения лица,

пристальности взгляда [6–12]. Недостаток таких систем в том, что они не позволяют определить степень выраженности утомления [13]. Согласно *M. Golz et al.* [14], даже при одновременной регистрации параметров *PERCLOS*, электроэнцефалограммы (*EEG*) и электроокулограммы (*EOG*) имеющиеся системы плохо различают легкую и сильную степень утомления.

В тоже время, анализ характера движений глаз может предоставить обширную информацию о внимании человека и поведении в опасных ситуациях [4]. Специфика функциональной организации глазодвигательных реакций позволяет использовать их в качестве интегративного показателя состояния центральной нервной системы (ЦНС) в целом и, ствола мозга в частности, организации познавательных процессов, состояния человека и его деятельности [15]. Совокупность движений глаз принято называть еще окуломоторной активностью.

Управление глазодвигательной (окуломоторной) активностью осуществляется на уровне ствола головного мозга и на корковом уровне (рис. 1). Стволовые (подкорковые) центры управления представлены глазодвигательными ядрами, ядром блокового нерва и ядром отводящего нерва (рис. 1, А).

Корковые центры управления глазными движениями (рис. 1, Б) включают: зрительную кору

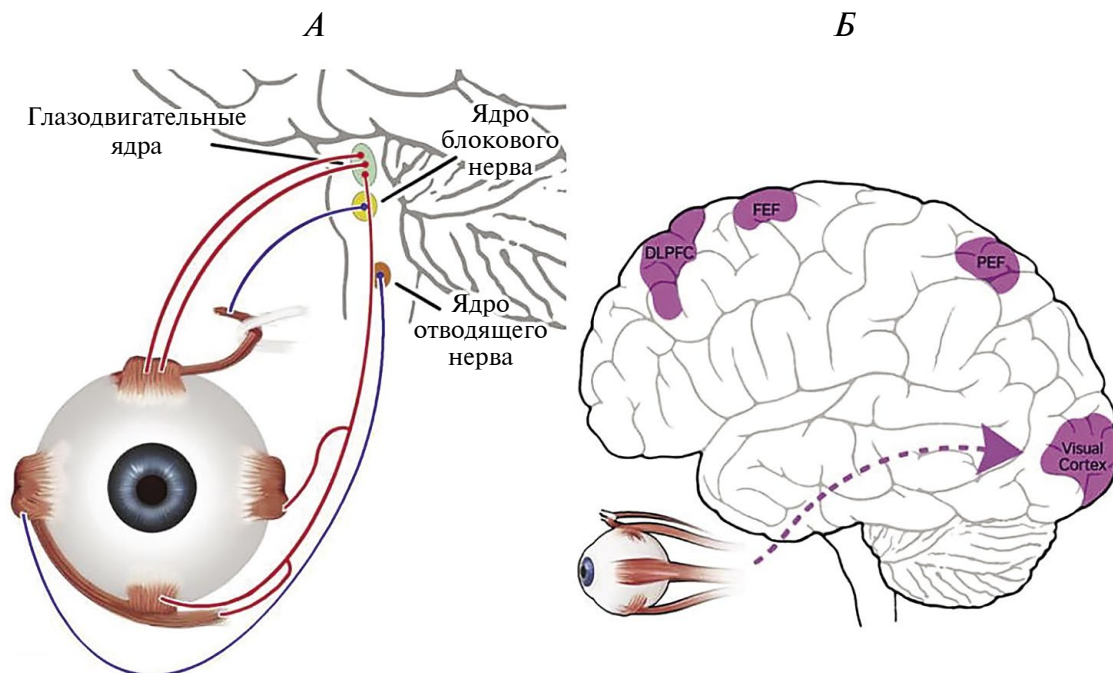


Рис. 1. Нейронные центры управления движениями глаз.

А — подкорковые центры управления движениями глаз, Б — корковые центры управления движениями глаз: Visual Cortex — зрительная кора, PEF — париетальное зрительное поле, FEF — фронтальное зрительное поле, DLPFC — дорсолатеральная префронтальная кора.

(Visual Cortex), париетальное зрительное поле (PEF), фронтальное зрительное поле (FEF) и дорсолатеральную префронтальную кору (DLPFC).

Подходы к классификации глазных движений

Анализ литературы свидетельствует о различных подходах к классификации глазных движений. Ниже представлены несколько классификаций, на которых основано большинство современных исследований.

Согласно классификации В.А. Барабанщикова и А.В. Жегалло [16], глазодвигательная или окуломоторная активность представлена макро- и микродвижениями глаз. Макродвижения глаз изменяют положение взора и обеспечивают сканирование сцены. К ним относятся макросаккады, прослеживающие движения глаз, нистагм, вергентные движения и торзионные движения глаз. Макросаккады — резкие изменения позиции глаза, со скоростью до 900 угл. град/с и амплитудой от 40—50 до 50—60 угл. град [16, 17]. Прослеживающие движения — плавные перемещения глаз, сопровождающие движение наблюдаемого объекта в поле зрения. Прослеживающие движения глаз появляются примерно через 200 мс после начала движения объекта и продолжаются в течение 300 мс после его остановки или исчезновения. Такие движения глаз обеспечивают удержание объекта в зоне наилучшего видения — центральной ямке сетчатки — фовеа. Основной диапазон скоростей прослеживающих движений глаз — 5°/с — 90 угл. град/с, амплитуда — ± 60 угл. град по горизонтали и ± 40 угл. град по вертикали [16]. Нистагм — комплекс окуломоторных движений, состоящий из чередования саккад и плавных прослеживающих движений глаз. Амплитуда нистагма колеблется в пределах 18—16—5 град. Вергентные (содружественные) движения глаз — сведение (конвергенция) и разведение (дивергенция) оптических осей включены в процесс стереоскопического зрения, обеспечивая необходимое соответствие проекций объекта на сетчатках обоих глаз. Торзионные движения связаны с вращением глаз относительно оптической оси и обеспечивают частичную компенсацию наклонов головы относительно гравитационной вертикали. Амплитуда таких движений ограничена 10 угл. град.

Микродвижения или фиксационные движения глаз представлены микросаккадами, дрейфом и микротремором. Микросаккады — быстрые движения глаз длительностью 10—20 мс, амплитудой 2—50', скоростью от 3 до 12 угл. град/с [16]. Дрейф — медленные плавные микродвижения глаз со скоростью от 0 до 40 угл. град/с и длительностью — от 30 до 5000 мс. На долю дрейфа приходится до 97% от общего времени фиксации. Микротремор — микроколебания глаз со средней

амплитудой 20—40" и частотой до 250—270 Гц. Это естественный двигательный фон окуломоторной активности, не поддающийся осознанному контролю [15].

К. Holmqvist et al. [18] предлагают выделять следующие виды движений глаз: фиксация, саккада, глисссада (также иногда называемая "постсаккадической осцилляцией"), прослеживающее движение, микросаккада, тремор и дрейф. Таким образом, по сравнению с предыдущей классификацией, авторы выделяют такое окуломоторное событие как "глисссада". По мнению S. Djanian [19] следует рассматривать четыре наиболее важных типа движений глаз: фиксация, саккада, прослеживающее движение и постсаккадическая осцилляция. B. Mahanama et al. [20] в своем обзоре глазных движений и способов их анализа, предлагают различать: фиксации, саккады, прослеживающие движения, тремор, микросаккады, дрейф, вергентные движения и отдельную категорию — моргание. Xian-sheng Li et al. [21] представляют эмпирически рассчитанные показатели фиксации, саккад и прослеживающих движений глаз. D.D. Salvucci и J.H. Goldberg [22] считают, что наибольший интерес из окуломоторных событий представляют: фиксации, саккады и моргания. S. Wang et al. [23] в своей работе по исследованию распознавания глазных движений используют классификацию R.H.S. Carpenter [24], согласно которой все виды глазных движений подразделяются на два типа — сопряженные и не сопряженные. К первому типу движений глаз авторы относят: фиксации, саккады, прослеживающие движения и вестибулоокулярный рефлекс. Вторым тип движений глаз — конвергентные и дивергентные движения.

Следует отметить, что большинство авторов либо не дают подробного описания параметров глазных движений, либо численные характеристики для различных окуломоторных событий отличаются от исследования к исследованию (табл. 1).

Характеристики глазных движений и их использование

Фиксации — периоды удержания изображения или его части в области максимальной остроты зрения — для детального анализа содержащейся информации. Эти периоды имеют специфические динамические характеристики, которые могут дать доступ к важной информации о восприятии, внимании, эмоциональном отклике. Пространственная плотность фиксаций взгляда дает представление о картине целенаправленного поиска [16, 18], отражает характер изменения когнитивной нагрузки и внимания [25]. Плотность фиксаций вычисляется как отношение количе-

Таблица 1. Численные характеристики основных видов глазных движений

Источник	Фиксация	Саккада	Прослеживающее движение	Тремор	Микросаккада	Дрейф
[16]	Не определяется	Продолжительность, скорость и ускорение зависят от амплитуды. Амплитуда от 40–50° до 50–60°, в естественных условиях 20°	Появляются через 150–200 мс после начала движения объекта. Продолжительность 300 мс. Скорость 5–90°/с. Амплитуда ±60° по горизонтали и ±40° по вертикали	Средняя амплитуда 20–40", частота до 250–270 Гц	Продолжительность 10–20 мс. Диапазон амплитуд 2–50', скорость 3–12°/с	Скорость 0–40°/с, длительность 30–5000 мс
[18]	Продолжительность 200–300 мс	Продолжительность 30–80 мс. Амплитуда 4–20°. Скорость 30–500°/с. Ускорение 4000–8000°/с ²	Скорость 10–30°/с	Амплитуда <1°. Скорость 20°/с	Продолжительность 10–30 мс. Амплитуда 10–40'. Скорость 15–50°/с	Продолжительность 200–1000 мс. Амплитуда 1–60°. Скорость 6–25°/с
[20]	Продолжительность 30–300 мс	Амплитуда около 2° во время чтения	Скорость 20–40°/с, максимально возможное значение — 130°/с, латентность 100–200 мс	Частота 90 Гц	Частота 1–3 Гц	Амплитуда 6°. Скорость 1°/с
[21]	Скорость 0–30°/с. Продолжительность 80–600 мс	Скорость 30–500°/с, продолжительность 20–40 мс	Скорость 1–30°/с	Не определяется	Не определяется	Не определяется
https://www.tobii.com/	Продолжительность 50–600 мс. Частота <3 Гц	Латентность 100–1000 мс. Средняя продолжительность 20–40 мс	Скорость менее 30°/с	Не определяется	Не определяется	Не определяется
[23]	Продолжительность более 100 мс	Максимальная скорость 1000°/с. Продолжительность 30 мс и более	Не указаны численные значения	Не определяется	Не определяется	Не определяется

ства точек взора к площади фиксации. Частота фиксаций рассматривается как свидетельство сложности задачи, чем частота ниже, тем сложность выше. При этом следует отметить, что при выполнении задачи экспертами отмечается снижение числа фиксаций, по сравнению с новичками [16]. Продолжительность фиксаций также отражает визуальное внимание и его распределение [26], уровень когнитивной нагрузки [27]. Области с наибольшей продолжительностью фиксаций определяют как зоны интереса. Средняя и максимальная продолжительность фиксаций снижаются с увеличением когнитивной нагрузки. Преобладание коротких или длинных фиксаций в наборе данных свидетельствуют об асимметрии распределения продолжительности фиксаций. Анализ вектора смещения фиксаций также позволяет сделать выводы о распределении фиксаций и зрительной нагрузке [16]. Вектор смещения фиксаций вычисляется как суммарное смещение фиксаций относительно центра с учетом их продолжительности.

Саккады — макродвижения глаз, обеспечивающие перемещение взора и сканирование сцены. Амплитуда саккад является вариативным и контекстно-зависимым показателем, испытывающим влияние освещения, размеров стимула, цели, сложности задачи [16]. При увеличении амплитуды саккады возрастает ускорение саккады, которое часто регистрируется в целях детекции утомления [28]. Скорость саккад снижается при отсутствии сна, развитии утомления [29]. Асимметрия распределения амплитуды саккад представляет собой параметр, отображающий преобладание одного из двух типов саккад — высоко- и низкоамплитудных, и может изменяться в зависимости от типа задания. Амплитуда саккады, так же как средняя и пиковая скорость саккады, отражает когнитивную нагрузку [16, 20, 26]. Чем сложнее задача, тем выше скорость саккад. Асимметрия саккад характеризует соотношение продолжительности фаз ускорения и торможения во время саккады. Все саккады завершаются глissадами, однако, если их становится больше, это может говорить о снижении уровня готовности оператора и развитии утомления.

Латентность саккад связана со временем реакции и варьирует в зависимости от цели и типа стимула, распределения внимания, имеет возрастные особенности [30]. В условиях выполнения нескольких задач сразу и слежения за разными объектами, латентность саккад возрастает [16]. Частота саккад отличается для динамических и статических стимулов, увеличивается по мере повышения сложности задачи [31], свидетельствует о развитии утомления [31–33]. Направление саккад используется для изучения стратегий визуального поиска [34], продолжительность саккад — при изучении внимания и когнитивной на-

грузки [16, 35], также, как длина и скорость саккад [36, 37]. Схожесть пути сканирования используется в исследованиях визуального внимания [38]. Количество перегибов траектории сканирования зависит от сдвигов внимания, появляющихся во время выполнения задачи и рассчитывается как количество саккад, в которых горизонтальная и/или вертикальная скорость меняет знаки [39]. Продолжительность (временная) траектории вычисляется при помощи суммирования фиксаций и саккад на определенном участке. Увеличение продолжительности может говорить о снижении эффективности визуального поиска [40]. Интервал между саккадами (стандартное отклонение, среднее, коэффициент дисперсии) используется в исследовании умственного утомления [41].

Микросаккады — разновидность микродвижений глаз, сопровождающих периоды фиксации, рассматривают как индикатор скрытого внимания [42]. Амплитуда микросаккад свидетельствует о когнитивной нагрузке [26] и увеличивается во время выполнения более сложных задач [43].

A.S. Zandi et al. [44] в задаче детекции утомления у водителей используют также ряд более сложных для вычисления параметров глазных движений (табл. 2). Авторы вводят индекс сходства (*similarity index*), который является мерой оценки того, насколько взгляд был сфокусирован на протяжении определенного периода времени. Этот индекс может быть вычислен для взгляда, фиксации и саккады следующим образом:

$$S = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \mathbb{H}(\varepsilon - \|g_i - g_j\|), \quad (1)$$

где N — общее количество векторов взгляда, i — вектор взгляда (с соответствующим углом направления взгляда g_i^h и углом тангажа g_i^p). H — ступенчатая функция Хевисайда, $\|\cdot\|$ — евклидово расстояние, а “ ε ” — радиус окрестности. В данной работе радиус окрестности был установлен на 0.087 радиан (5°) для общего взора и саккад и 0.0175 (1°) для фиксаций. *Similarity index* — это характеристика, вычисляемая по некоторому окну (длиной n секунд): сравниваются все саккады со всеми саккадами, и также все фиксации со всеми фиксациями. Саккады считаются совпадающими, если их векторная разница не превышает 5° . Фиксации считаются совпадающими, если разница в их координатах не превышает 1° . В случае совпадения индекс увеличивается на 1, в противном случае — на ноль.

Моргание. Параметры моргания являются одними из самых популярных инструментов детекции утомления. Частота, скорость и продолжительность моргания могут отображать степень когнитивной нагрузки [35] и утомления [51].

Таблица 2. Базовые характеристики окуломоторных событий и их использование

Характеристика	Исследовательский вопрос	
Фиксации		
Количество	Семантическая важность, визуальный поиск [16], когнитивная нагрузка [18]	
общее		
в области интереса		
на цели		
Частота		Сложность задачи [16]
Плотность		Когнитивная нагрузка, внимание [25]
Продолжительность		Когнитивная нагрузка [16, 26, 27]
общая		
асимметрия распределения		
Зона интереса		Информативность объекта [16], внимание (https://imotions.com/blog/learning/10-terms-metrics-eye-tracking/)
время непрерывного рассматривания		
суммарное время		
продолжительность первого непрерывного рассматривания		
количество фиксаций	Когнитивная нагрузка [35]	
Время до первой фиксации	Визуальный поиск (https://imotions.com/blog/learning/10-terms-metrics-eye-tracking/)	
Начало и конец фиксации	Детекция утомления [45]	
Координаты	Использование машинного обучения для детекции событий [45]	
вертикальные		
горизонтальные		
Саккады		
Амплитуда	Когнитивная нагрузка, сложность задания [20, 26]	
горизонтальные саккады		
вертикальные саккады		
векторные саккады		
максимальная амплитуда	Внимание и когнитивная нагрузка [35]	
Продолжительность		
средняя		
кумулятивная		
Скорость		Когнитивная активация [16], сонливость [29], детекция утомления [41, 45]
вертикальная		
горизонтальная		
пиковая		
средняя и пиковая скорость векторных саккад	Биометрическая идентификация [39]	
Индикатор формы волны скорости		
Латентность	Распределение внимания [16]	
Количество	Память [16]	

Таблица 2. Продолжение

Характеристика	Исследовательский вопрос
Частота	Сложность задания [31, 32], заболевания, детекция утомления [33]
Ускорение	
горизонтальное	
вертикальное	Детекция утомления [45]
коэффициент	
Направление	
Начало и окончание	
Длина	Умственные усилия [46]
Межсаккадный интервал	Детекция утомления [41]
Микросаккада	
Амплитуда	Когнитивная нагрузка [43], скрытое внимание и сложность задачи [26]
Прослеживающие движения	
Направление	Направление движущегося объекта [47, 48]
Скорость	Траектория движения объектов, возраст, профессия, заболевания [16]
Ускорение	
Латентность	Траектория движения объекта [20]
Моргание	
Частота	Внимание [49]
Амплитуда	Детекция утомления, сложность задания [20]
Латентность	Детекция утомления [50]
Продолжительность	Когнитивная нагрузка [26, 35]
Скорость	Когнитивная нагрузка, распределение внимания [35]
Количество	
в минуту	Детекция утомления [51]
общее	
Интервал между морганиями	
стандартное отклонение	
среднее	Детекция умственного утомления [41]
коэффициент дисперсии	
Процент	Детекция утомления [44]
Серия морганий в промежутке между (0.5–2.0 с)	Детекция утомления [52]
Зрачок	
Диаметр	
максимальный	
минимальный	Детекция утомления у водителей [44].
средний	Опыт, сложность задачи [53]
Стандартное отклонение	
Скорость сужения	

Таблица 2. Окончание

Характеристика	Исследовательский вопрос
Размер процентное изменение максимальный размер для правого и левого зрачка средний по обоим Энтропия Индекс когнитивной активности (<i>ICA</i>) Индекс активности зрачка (<i>IPA</i>) Высокий/низкий индекс активности зрачка (<i>LHIPA</i>)	Когнитивная нагрузка [54] Опыт, сложность задачи [53] Опыт [54] Когнитивная активность [54-56]
Взгляд	
Координаты взгляда в заданный момент времени Координаты Минимальное Координаты Максимальное Координаты Среднее Координаты Стандартное отклонение Энтропия Угол наклона взгляда среднее медианное значение стандартное отклонение Отношение скоростей Индекс сходства (<i>similarity index</i>)	Шаблоны взгляда [57], разработка биометрических систем [58] Детекция утомления [59, 60], нагрузка при выполнении задачи [60] Сложность задачи [53], детекция утомления [44], эффективность визуального сканирования [61] Детекция утомления [44]

Вместе с количеством морганий для изучения утомления рассматривается серия морганий в промежутке 0.5–2 с [52]. Согласно обзору [26], продолжительность и частота моргания снижаются с увеличением сложности задачи и концентрации внимания. Латентность моргания – промежуток времени между появлением релевантной для решения задачи информации и последующим инициированием моргания увеличивается вместе с развитием утомления [50]. Амплитуда моргания связана с измерением утомления и сложности задачи [20]. Процентное соотношение фиксаций, саккад и морганий фигурирует в исследованиях детекции утомления, как параметр, представляемый в виде доли эпохи, включающей окуломоторное событие.

Взгляд. Что касается координат взгляда, для изучения нагрузки при выполнении задачи рассматривается стандартный набор параметров для анализа координат взгляда (табл. 2), такие как минимальное, максимальное, среднее и стандартное

отклонение [60]. Координаты взгляда в заданный момент времени используются для изучения шаблонов перемещения взгляда [57], а также при разработке биометрических систем [62]. Для данных взгляда также рассчитывается соотношение пиковой и средней скорости [44]. Время непрерывного рассматривания – пребывания в зоне интереса определяется, как характером решаемой задачи, так и информативностью изучаемого объекта. Чем она выше, тем больше время нахождения взора в зоне интереса. Следует учитывать, что отсутствие опыта и проблемы с обработкой информации также могут привести к росту значений данного параметра. Суммарное время, проведенное в зоне интереса, вычисляется как суммарная продолжительность всех фиксаций в выделенной области [16]. Среднее время пребывания в зоне интереса (например, на приборной панели для водителя) может отражать умственную нагрузку, тогда как параметр времени фиксации может быть полезен для оценки неопределенности и риска ситуации [63]. В своих исследованиях

компания *iMotions* подробно описывает ряд характеристик, связанных с зонами интереса. Так, например, время до первой фиксации фигурирует в изучении времени, необходимого для нахождения цели. С этой характеристикой также тесно связана продолжительность первой фиксации. В случае если время до первой фиксации мало, и сама она непродолжительная, это означает высокую степень привлекательности зоны интереса (<https://imotions.com/blog/learning/10-terms-metrics-eye-tracking/>).

Частота интрузий — параметр, отражающий количество резких отклонений взгляда от целевого стимула и возврат обратно. Его изменение связывают с наличием движущегося целевого объекта, задачей извлечения из памяти и воспроизведения расположения объектов [16], [64]. Плотность матрицы переходов используется для изучения парадигмы визуального поиска. Чем ниже значения этого показателя, тем эффективнее происходит поиск [20]. Энтропия взгляда также связана с эффективностью визуального сканирования [61], коррелирует с увеличением сложности выполняемой задачи [53]. Среднее и медианное значение, а также стандартное отклонение для угла наклона взгляда используется для детекции утомления [44].

Прослеживающие движения. Направление, латентность, скорость и ускорение прослеживающих движений глаз зависит от траектории движения объекта [16, 20, 48]. При этом ускорение падает в случае конкурирующих стимулов и растет в случае слежения за целевыми стимулами [65]. Скорость прослеживающих движений изменяется в течение жизни, в частности, увеличивается латентность [66].

Динамика зрачка. Согласно обширному обзору *O. Tolvane et al.* [53] о влиянии когнитивной нагрузки на окуломоторные события, размер зрачка коррелирует с увеличением сложности задачи. Расширение зрачка является отображением использования ресурсов обработки информации, поэтому рассматривается в рамках изучения когнитивной нагрузки, внимания, выполнения сложных задач [67, 68], исследованиях умственного утомления, засыпания и нагрузки во время вождения [41, 44, 60]. При использовании в исследованиях характеристик зрачка необходимо учитывать его чувствительность к изменению освещения.

Индекс когнитивной активности (*ICA*), введенный *S.P. Marshall* [54], является мерой флуктуации диаметра зрачка. Для его вычисления удаляются сегменты данных, отвечающие за моргание. Индекс активности зрачков (*IPA*) появился как усовершенствованный параметр *ICA* [55]. Для расчета *IPA* не использует промежутки записи, предшествующие и последующие за морганием

(200 мс). Разновидностью *IPA* является низкий/высокий индекс активности зрачков (*LHIPA*), связанный с подсчетом максимумов модуля низкочастотных и высокочастотных полос, содержащихся в вейвлете. Увеличение реакции зрачка находит отражение в уменьшении значения *LHIPA*. *LHIPA* меняется в зависимости от сложности задачи и когнитивной нагрузки. С использованием индекса активности зрачка/индекса когнитивной активности (*PAI/CAI*) определяют изменение диаметра зрачка. Особенность их в том, что для шумоподавления используется вейвлет-разложение. Разложение в данном случае выполняется на две компоненты: высокочастотную и низкочастотную, и после этого применяется простое пороговое шумоподавление [56].

Определение утомления по динамике глазных движений

Окуломоторные события успешно используются при детекции утомления. Все параметры, связанные с детекцией утомления могут быть разделены на три группы: связанные с саккадами, морганиями и изменением размера зрачка. *M. Russo et al.* [29] сообщают о потенциальной полезности характеристик глазодвигательных движений для выявления ухудшения сложной двигательной активности при хроническом ограничении длительности сна и возникающей усталости (в терминах авторов). Показано, что при недостатке сна наблюдается снижение скорости саккад и уменьшение начального размера зрачка. По данным исследования *S. Lyapunov et al.* [13] треморные движения глаз являются объективным маркером утомления водителя.

Основные параметры окуломоторных событий, коррелирующие с состоянием утомления человека, а также характер их изменения отражены в табл. 3. Такие численные характеристики саккад, как пиковая скорость и продолжительность являются релевантными показателями утомления [46, 69], как и анализ пиков ускорения [70]. *J.T. Chen et al.* [46] были проведены два эксперимента с использованием нескольких типов заданий: саккадная задача, про- и антисаккадная задача (*pro* и *antisaccade task*) с использованием эмоциональных аудиальных стимулов. Детекция утомления была основана на использовании скоростных показателей саккад и показателей активности зрачка. По мере развития утомления наблюдалось снижение пиковой скорости произвольных саккад, уменьшение базового абсолютного размера зрачка, так называемого тонического размера зрачков и фазических зрачковых реакций. Более того, тонический размер зрачка влиял на латентность и динамику саккад, причем наклон главной последовательности саккад был более крутым по мере увеличения тонического размера зрачков.

Таблица 3. Изменение параметров окуломоторных событий в связи с утомлением

Название	Изменение	Источник
Средняя скорость саккад	Растет	[71]
	Падает	[72]
Относительная скорость саккад	Падает	[73]
Пиковая скорость саккад	Падает	[46, 69, 74–76]
Продолжительность саккад	Растет	[71, 75]
	Падает	[69]
Частота саккад	Растет	[78, 79]
Амплитуда саккад	Растет	[77, 78]
	Падает	[76]
Количество микросаккад	Падает	[73]
Пиковая скорость и амплитуда саккад по отношению к времени реакции	Растет	[77]
	Растет	[59, 69, 78, 80, 81]
Частота моргания	Падает	[82]
	Не изменяется	[83]
	Растет	[69, 71, 73, 78, 81, 83, 84]
Продолжительность моргания	Падает	[82]
Интервал между морганиями	Падает	[81]
Количество морганий	Растет	[52]
Скорость моргания	Падает	[52]
Диаметр зрачка	Падает	[59, 71, 74, 85]
Диапазон расширения зрачка	Растет	[86]
Процент взгляда за кадром	Растет	[87]
Средняя открытость глаз	Не известно	[44]
	Падает	[73]

Коммерческая патентованная установка *FIT 2500 Fatigue Analyzer* (<https://www.pmifit.com/research.pdf>), сочетающая в себе пупиллометр и окулограф, использует алгоритм, основанный на анализе значений скорости саккад, а также диаметра, амплитуды и латентности периода сужения зрачка, полученных в ходе процедуры стимуляции зрачка вспышками яркого света разной продолжительности [87]. Расчет индекса утомления FIT_{index} производится по формуле:

$$FIT_{index} = \left(\frac{PD - \mu PD}{\sigma PD} \right)^2 + \left(\frac{CA - \mu CA}{\sigma CA} \right)^2 + \left(\frac{CL - \mu CL}{\sigma CL} \right)^2 + \left(\frac{SV - \mu SV}{\sigma SV} \right)^2, \quad (2)$$

где PD — диаметр зрачка, CA — амплитуда сужения зрачка, CL — латентный период сужения зрачка, SV — скорость саккад. Значения индекса до 18.467 считались нормой. Данный метод детекции утомления требует специфического обо-

рудования, что делает процедуру его проведения сложной в плане внедрения в рабочий процесс оператора.

В работе по детекции утомления *L.L. Di Stasi et al.* [75] оценивали продолжительность саккад и их пиковую скорость, погрузив участников в виртуальную среду, имитирующую вождение автомобиля в течение 2 ч. До и после сессии вождения автомобиля, а также после небольшого перерыва, участники проходили тест контролируемой фиксации (фиксация на точке, а затем на целевом объекте). В результате анализа саккадических характеристик авторы выявили рост продолжительности и падение пиковой скорости саккад соответственно. Кроме того, они выявили, что 15-минутный перерыв после нагрузочного задания недостаточен для восстановления организма и возврата к исходному уровню утомления. Эта же группа авторов позднее делает вывод, что на снижение скорости саккад помимо сложности задачи влияет продолжительность ее выполнения [88]. Для подтверждения своих гипотез авторы провели еще один эксперимент, тестируя хирур-

гов до и после 45-минутной операции [74]. Участникам требовалось фиксироваться на целевых стимулах в разных частях экрана. Снижение показателя пиковой скорости саккад по отношению к амплитуде было описано и в работе детекции утомления во время совершения полета (150 мин) [89].

Такие параметры как частота и продолжительность моргания часто фигурируют в изучении связи окуломоторных событий с утомлением [52, 69, 83–85]. *R. Horiuchi et al.* [52], используя специальную систему детекции морганий, установили, что количество морганий линейно увеличивается со временем, тогда как скорость морганий уменьшается на протяжении выполнения задачи на математическое сложение.

R. Zargari Marandi et al. [69] представили исследование утомления у молодых и пожилых людей. По данным авторов частота и продолжительность морганий увеличиваются в условиях выполнения *TOT (time-on-task)*. По их мнению, изменение частоты морганий связано с изменением бдительности (*vigilance*) и уровня внимания. Изменение продолжительности моргания они связывают с изменениями уровня нейрональной активации мигательных мотонейронов и круговой мышцы глаза по мере прогрессирования утомления. Кроме того, при изучении трех типов продолжительности фиксации (<150, 150–900, >900 мс), авторы пришли к выводу, что продолжительность фиксации средней длительности растет в связи с утомлением. Показано также, что пиковая скорость саккад и их продолжительность снижаются по мере прохождения эксперимента.

Описывая в своей работе по детекции утомления у солдат в полевых условиях глазодвигательные характеристики, *R. Schweitzer* и *M. Rolfs* [81] приводят свидетельства того, что при утомлении частота и продолжительность морганий растут, а интервал между двумя морганиями падает. Авторы также обращают внимание на то, что частота моргания в какой-то момент времени достигает определенного предельного значения, тогда как степень утомления может продолжать увеличиваться. Продолжительность моргания является популярным параметром для детекции утомления, однако необходимо учесть, что при длительных измерениях возможно возникновение интра- и интервариабельности, так как частота моргания увеличивается, интервал между морганиями уменьшается. Использовать этот параметр довольно проблематично ввиду выраженных индивидуальных различий.

M.B. Herlambang et al. [78], исследуя связь утомления и мотивации, установили, что после 2.5-часового эксперимента по измерению времени реакции при выполнении сложного задания количество и продолжительность отвлечения от за-

дания возрастали, также как частота и продолжительность моргания, частота и амплитуда саккад. Согласно данным исследования *M. Gergelyfi et al.* [80], по изучению утомления и отвлечения от задачи, а также влияния мотивации на поведение и физиологические показатели, частота моргания увеличивалась и по мере возрастания уровня утомления во время выполнения задания на решение sudoku (в течение 120 мин). *G. Borghini et al.* [82] также обращают внимание на то, что уменьшение продолжительности и частоты морганий связано с увеличением сложности задачи. Авторы объясняют это тем, что трудная задача требует большей концентрации, а значит, приводит к сокращению времени с закрытыми глазами.

В своей работе по изучению изменения внимания ввиду утомления *J.F. Hopstaken et al.* [85] использовали *N-back* тест с дистракторами в виде лиц. Участнику одна за другой предъявлялись буквы. Его задачей было определить, является ли представленная на данный момент на экране буква такой же, что была 2 позиции назад. Количество времени, которое взгляд проводил в фиксациях за пределами экрана, стало значительно выше в конце эксперимента. При изменении размера вознаграждения за участие в эксперименте этот эффект стал меньше, что говорит о том, что повышение степени утомления не всегда сопровождается уменьшением внимания к заданию и увеличению внимания к дистракторам в виде лиц. Значение параметра диаметра зрачка значительно уменьшилось к концу выполнения теста (и увеличилось, после смены мотивации).

В своем исследовании поведения операторов экскаватора *J. Li et al.* [59] использовали окулограф, камеру сцены и две камеры для области глаз. В качестве основного задания была использована симуляция управления экскаватором. От каждого участника требовалось прохождение *TOO (time-on-operating)* задания для развития утомления. Протяженность всего эксперимента составила 100 мин, включая тренировку, 5 тестов *TOO* и перерыв. Основной частью эксперимента было выполнение повседневных задач оператора экскаватора, остальную часть занимал тест *HDT (hazard detection task)*, который требовал от участников ответа на визуальный стимул с целью детекции опасного (рискованного) поведения. Этот тест был в форме определения по зеркалам заднего вида степени опасности местоположения человека. Для детекции утомления были выбраны следующие параметры: частота и продолжительность моргания, диаметр зрачка, положение взгляда (горизонтальные и вертикальные координаты взгляда, количество точек взгляда на мониторах). Результаты анализа показали значительный рост частоты морганий, снижение диаметра зрачка и рассеивание внимания оператора при развитии утомления.

В еще одном исследовании, посвященном изучению утомления в условиях прохождения теста в симуляции, были водители грузовиков [83]. Запись данных производилась два раза — в бодром состоянии и утомленном, после рабочей смены. Авторы рассматривали показатели: *PERCLOS* (*Percentage of Eyelid Closure over the Pupil over Time*), продолжительность закрытия глаз (*eye closure duration*) и частота закрытия глаз (*frequency of eye closure*). Продолжительность закрытия глаз вычисляется как средняя продолжительность кластеров за период времени (30 или 60 с), где кластер представляет собой набор непрерывных кадров, в которых глаза классифицируются как закрытые. Частота закрывания глаз вычисляется при помощи количества зафиксированных закрытий глаз, отличающихся от морганий (т.е., протяженностью более 200 мс). Согласно результатам анализа, первые два показателя коррелируют с утомлением, тогда как частота закрытия глаз оказалась не связана с ним.

Для изучения детекции утомления при помощи ЭЭГ и айтрекинга *A.S. Zandi et al.* провели эксперимент с вождением автомобиля [44]. Контрольный тест длился 10 мин в утреннее время, к участникам не предъявлялось никаких требований относительно порядка вождения. Основная часть эксперимента состояла из 30-минутной езды (в дневное время) с определенными условиями (отсутствие разговоров, соблюдение скоростного режима, выполнение ряда задач, например парковка и разворот). Авторы извлекали 34 параметра таких окуломоторных событий как взгляд, моргание, диаметр зрачка и степень открытости глаза. После анализа данных с применением метода случайного леса (*Random Forest*) — алгоритма машинного обучения, часто используемого в задачах классификации и регрессии, авторы выделили 10 наиболее репрезентативных параметров: отклонение взгляда, среднее значение взгляда, процент саккад, вертикальный путь сканирования саккад, горизонтальный путь сканирования саккад, горизонтальная скорость саккад, процент моргания, средний диаметр зрачка, отклонение диаметра зрачка, средняя степень открытости глаз.

Х. Ну и *G. Lodewijks* [71] в исследовании с задачей активного и пассивного вождения показали, что средняя скорость и продолжительность саккад увеличиваются с ростом степени выраженности утомления. Продолжительность моргания значительно выросла после 1 ч активного вождения автомобиля. Диаметр зрачка уменьшился после часового активного и пассивного вождения, при этом не изменившись в условиях полуторачасового пассивного вождения.

Изучая вопрос внимания в условиях депривации сна, *T. Abe et al.* [73] показали, что с течением

времени средняя степень открытости глаз (*Average Eyelid Opening Degree*), диаметр зрачка, относительная скорость саккад уменьшаются, а продолжительность моргания, соотношение амплитуды и скорости открытия/закрытия глаз увеличиваются. А также вследствие депривации сна снижается частота микросаккад и соотношение количества микросаккад к общему количеству саккад. *L.S. Stone et al.* [79] показали значимый рост частоты саккад в связи с отсутствием сна, нарушением циркадных ритмов и развивающимся утомлением.

Обоснование оценки утомления на основе анализа стратегии глазных движений

Согласно *Б.М. Величковскому* [4], наблюдая характер движений глаз, можно с высокой степенью вероятности определить, способен ли человек идентифицировать возникшую в его поле зрения опасную ситуацию или в этот момент он находится в режиме распределенного внимания, что существенно снижает скорость и точность его реакции. Два отличающихся характера глазных движений в естественной среде проявляются в амбиентных и фокальных зрительных фиксациях [90-93]. Исследования *В.М. Velichkovsky et al.* [92] позволили установить нейрофизиологическую основу этих отличающихся характеров движений глаз, продемонстрировать их связь с двумя главными "потокками" переработки зрительной информации в коре головного мозга человека: дорзальной и вентральной крупномасштабными нейронными системами, несущими информацию из каудальных во фронтальные зоны коры головного мозга (рис. 2).

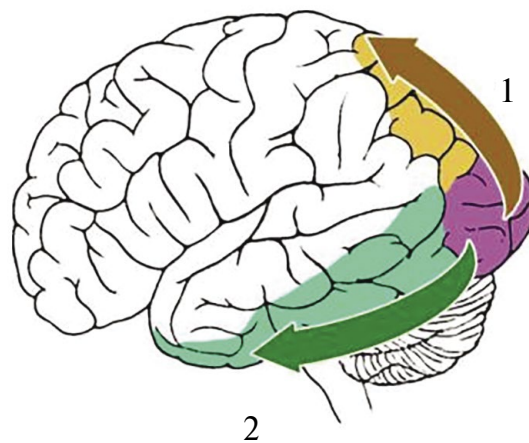


Рис. 2. Дорзальная (1) и вентральная система (2), как нейронная основа пространственного динамического и предметного статического зрения.

По данным исследований *B.M. Velichkovsky et al.* [92] амбиентный характер глазных движений определяет динамическое зрение и сопровождается активацией структур мозга, относящихся к дорзальной зрительной системе, тогда как фокальный — совпадает по времени с активацией структур вентрального пути. Дорзальный поток (рис. 2) протекает через задне-теменную кору, дополнительное зрительное поле, прилегающее к моторным зонам коры головного мозга, и отвечает за глобальный анализ информации, быстрое сканирование зрительной сцены, охват множества объектов, оценку движения и взаимного пространственного расположения, периферическое зрение, определяет амбиентный характер глазных движений (короткие фиксации) [4, 92].

Вентральный поток информации из каудальных во фронтальные зоны коры мозга протекает через нижнюю височную кору, обеспечивая локальный анализ информации, распознавание тонких деталей зрительных объектов, статическое, центральное зрение, фокальный характер глазных движений (продолжительные фиксации).

Согласованная работа этих систем обеспечивает целостность восприятия, нарушения которого наблюдаются при рассогласовании их взаимодействия [93], что, в свою очередь, проявляется в изменении функции внимания, в частности в сдвиге равновесия между процессами распределения и концентрации внимания [94].

Результаты исследований, выполненных на модели психопатологии, характеризующейся выраженным снижением функции внимания, свидетельствуют о том, что доминирование статического центрального зрения (вентральный, он же височный путь) или динамического периферического (дорзальный или теменной путь) зрения в состоянии утомления будет приводить к снижению эффективности деятельности в результате смещения равновесия между концентрацией и распределением внимания [95] в сторону его распределения. Таким образом, исходя из данных нейрофизиологических исследований [92] о параметрах динамического и статического зрения, при развитии утомления в ЦНС будут изменяться их характеристики, отражающие работу механизмов глобального и локального анализа информации. Нейронным субстратом этих механизмов является магно- и парвоклеточная нейронные системы, берущие начало от разного типа ганглиозных клеток сетчатки, несущих информацию к разным слоям латерального коллатерального тела таламуса, нейроны которых, в свою очередь, посылают свои отростки к разным слоям первичной зрительной коры, где далее происходит разделение на дорзальный (теменной) и вентральный (височный) корковые потоки информации из каудальных (задних) во фронтальные зоны коры головного мозга [93, 95]. Основными пока-

зателями, отличающими стратегии динамического и статического зрения, являются длительность фиксаций и амплитуда саккад [92].

K. Kunasegaran et al. [96] в своем обзоре, рассматривая вопрос понимания когнитивного утомления и его выявления, отмечают, что областями мозга, которые в первую очередь при этом страдают, являются зрительная и лобная кора [97]. Так как саккадические движения глаз связаны с нейронной активностью в лобной доле [98], надежность и валидность использования саккадических движений глаз для выявления утомления будут высокими. *T. Bafna* и *J.P. Hansen* [99] показали, что саккады являются наиболее многообещающей категорией, при этом средняя и пиковая скорость саккад обеспечивают быстрый доступ к когнитивным состояниям в течение 30 мин после утомительной деятельности. *M.F. Ansari et al.* [100] предложили модель обнаружения когнитивного утомления с помощью регистрации и анализа параметров взгляда на основе внешности с использованием сверточных нейронных сетей. Авторы продемонстрировали успешность расшифровки саккадических движений глаз по изображениям лиц с настольных веб-камер.

В исследовании пилотов *S. Naeeri et al.* [101] были изучены положительные или отрицательные корреляции между показателями теста на время реакции и показателями движения глаз (размер зрачка, число фиксаций глаз, продолжительность фиксаций, энтропия зрения), на основе которых были разработаны прогностические модели утомления пилотов. Авторами предложены две прогностические модели утомления, исходя из установленного влияния на стратегию глазных движений фактора экспертности, преобладания у новичков распределения внимания. Кроме того, результаты регрессий показали, что для прогнозирования утомления может быть достаточно одного или подмножества показателей движения глаз. *L. Mengtao et al.* [102] в своем обзоре об использовании технологии отслеживания глаз для повышения безопасности в авиационной промышленности отмечают, что показатели фиксаций, визуального поиска, зрачков, саккад и моргания наиболее перспективны при оценке функционального состояния пилотов.

Поскольку видеометоды измерения зрительных метрик являются многообещающим и практичным методом мониторинга утомляемости оператора, в настоящее время активно обсуждается взаимосвязь между утомлением и показателями зрения для реализации прагматичного детектора утомления операторов и лиц других профессий [101, 103, 104]. В работе *X. Hu* и *G. Lodewijks* [103] обсуждаются будущие направления с точки зрения методологии проведения исследований и анализа утомления с использованием параметров, связанных с глазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье выполнен анализ литературы по использованию параметров глазных движений для оценки утомления. Результаты анализа позволяют сделать вывод о многообразии параметров глазных движений, используемых для оценки утомления. Наиболее популярными и надежными параметрами окуломоторных событий для детекции утомления выступают саккадические показатели (пиковая и средняя скорости, продолжительность), а также количество и продолжительность морганий. Ряд параметров является противоречивым для детектирования состояния утомления и скорее всего противоположные изменения параметров зависят от контекста и состояния, в котором находится оператор, например, характера выполняемой работы. Потенциальными информативными маркерами утомления могут выступать параметры стратегии динамического и статического зрения. Сдвиг в сторону стратегий динамического или статического зрения будет сопровождаться изменением: амплитуды саккад, длительности фиксаций, местоположения фиксаций, количества фиксаций и т.д.

Результаты показывают перспективность использования движений глаз в качестве индикатора для прогнозирования утомления и обеспечивают основу, которая может приблизить к разработке системы детекции утомления в режиме реального времени, для предотвращения критических несчастных случаев.

Финансирование работы. Исследование поддержано Фондом содействия инновациям (проект КодИИ-205491).

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Исакова М. Тема по ВПП № 22 для военнослужащих, проходящих военную службу по контракту и призыву // Армейский Сборник. 2021. Т. 8. С. 126.
- Величковский Б.Б. Когнитивные эффекты утомления // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2019. № 1. С. 108.
- Borgianni Y., Rauch E., Maccioni L., Mark B.G. User experience analysis in industry 4.0 – The use of biometric devices in engineering design and manufacturing / IEEE International conference on Industrial Engineering and Engineering Management. (IEEM), Bangkok, Thailand, 16-19 December, 2018. IEEE Computer Society, 2019. P. 192.
- Величковский Б.М., Ушаков В.Л. Когнитивные науки и новые медицинские технологии // Современные технологии в медицине. 2019. Т. 11. № 1. С. 8.
- Robertson C.V., Marino F.E. Cerebral responses to exercise and the influence of heat stress in human fatigue // J. Therm. Biol. 2017. V. 63. P. 10.
- Bergasa L.M., Nuevo J., Sotelo M.-A. et al. Real-time system for monitoring driver vigilance // IEEE Trans. Intell. Transp. Syst. 2006. V. 7. № 1. P. 63.
- D'Orazio T., Leo M., Guaragnella C., Distanti A. A visual approach for driver inattention detection // Patt. Recog. 2007. V. 40. № 8. P. 2341.
- Al-Anizy G.J., Nordin M.J., Razooq M.M. Automatic driver drowsiness detection using haar algorithm and support vector machine techniques // Asian J. Appl. Sci. 2015. V. 8. № 2. P. 149.
- Golz M., Sommer D., Chen M. et al. Feature fusion for the detection of microsleep events // J. VLSI Sign. Process Syst. Sign. Im. 2007. V. 49. № 2. P. 329.
- Liu Z., Peng Y., Hu W. Driver fatigue detection based on deeply-learned facial expression representation // J. Vis. Commun. Image Represent. 2020. V. 71. № 2. P. 102723.
- Mandal B., Li L., Wang G.S., Lin J. Towards detection of bus driver fatigue based on robust visual analysis of eye state // IEEE Trans. Intell. Transp. Syst. 2016. V. 18. № 3. P. 545.
- Sigari M.H., Fathy M., Soryani M. A driver face monitoring system for fatigue and distraction detection // Int. J. Vehicul. Technol. 2013. V. 2013. P. 1.
- Ляпунов С.И., Шошина И.И., Ляпунов И.С. Треморные колебания глаз как объективный показатель утомления водителей // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 1. С. 89.
- Golz M., Sommer D., Trutschel U. et al. Evaluation of fatigue monitoring technologies // Somnologie. 2010. V. 14. № 3. P. 187.
- Кубарко А.И., Лихачев С.А., Кубарко Н.П. Зрение (нейрофизиологические и нейроофтальмологические аспекты): монография в 2 т. Т. 2: Нейронные механизмы контроля установки и движения глаз и их нарушения при заболеваниях нервной системы. Минск: БГМУ, 2009. 352 с.
- Барабанищikov В.А., Жегалло А.В. Айттрекинг: методы регистрации движений глаз в психологических исследованиях и практике. М.: Когито-центр, 2014. С. 117.
- Ярбус А. Роль движений глаз в процессе зрения. М.: Наука, 1965. 161 с.
- Holmqvist K. Eye tracking: A comprehensive guide to methods and measures. O.: OUP Oxford, 2011. 560 p.
- Djanian S. Eye movement classification using deep learning. Aalborg University: Department of Electronic Systems, 2019. 76 p.
- Mahanama B., Jayawardana Y., Rengarajan S. et al. Eye movement and pupil measures: A review // Front. Comput. Sci. 2022. V. 3. P. 733531.
- Li X., Fan Z., Ren Y. et al. Classification of eye movement and its application in driving based on

- a refined pre-processing and machine learning algorithm // IEEE Access. 2021. V. 9. P. 136164.
22. *Salvucci D.D., Goldberg J.H.* Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols / Proceedings of the 2000 symposium on Eye Tracking Research and Applications (ETRA '00). Palm Beach Gardens, FL, USA. November 6–8, 2000. Association for Computing Machinery (ACM). New York, NY, USA, 2000. P. 71.
 23. *Wang S., Wang Q., Chen H.* Research and application of eye movement interaction based on eye movement recognition / MATEC Web Conf. 2018. V. 246. P. 5.
 24. *Carpenter R.H.S.* Movements of the eyes: Part 1. Movements of the eyes. 2nd ed. Pion, 1988. P. 593.
 25. *Shojaeizadeh M., Djamasbi S., Trapp A.C.* Density of gaze points within a fixation and information processing behavior / Universal Access in Human-Computer Interaction. Methods, Techniques, and Best Practices. UAHCI 2016. Lect. Notes Comput. // Eds. Antona M., Stephanidis C. Sci. Springer, Cham, 2016. V. 9737. P. 465.
 26. *Skaramagkas V., Giannakakis G., Ktistakis E. et al.* Review of eye tracking metrics involved in emotional and cognitive processes // IEEE Rev. Biomed. Eng. 2023. V. 16. P. 260.
 27. *Foy H.J., Chapman P.* Mental workload is reflected in driver behavior, physiology, eye movements and prefrontal cortex activation // Appl. Ergon. 2018. V. 73. P. 90.
 28. *Srimal R., Diedrichsen J., Ryklin E.B., Curtis C.E.* Obligatory adaptation of saccade gains // J. Neurophysiol. 2008. V. 99. № 3. P. 1554.
 29. *Russo M., Thomas M., Thorne D. et al.* Oculomotor impairment during chronic partial sleep deprivation // Clin. Neurophysiol. 2003. V. 114. № 4. P. 723.
 30. *Warren D.E., Thurtell M.J., Carroll J.N., Wall M.* Perimetric evaluation of saccadic latency, saccadic accuracy, and visual threshold for peripheral visual stimuli in young compared with older adults // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. V. 54. № 8. P. 5778.
 31. *Yang Y., McDonald M., Zheng P.* Can drivers' eye movements be used to monitor their performance? A case study // IET Intell. Transp. Syst. 2012. V. 6. № 4. P. 444.
 32. *Nakayama M., Takahashi K., Shimizu Y.* The act of task difficulty and eye-movement frequency for the "oculo-motor indices" / Proceedings of the 2002 symposium on Eye tracking research & applications (ETRA '02). New Orleans Louisiana, March 25–27, 2002. Association for Computing Machinery (ACM). New York, NY, USA. 2002. P. 37.
 33. *Van Orden K.F., Limbert W., Makeig S., Jung T.P.* Eye activity correlates of workload during a visuospatial memory task // Hum. Factors. 2001. V. 43. № 1. P. 111.
 34. *Amor T.A., Reis S.D., Campos D. et al.* Persistence in eye movement during visual search // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 20815.
 35. *Joseph A.W., Murugesh R.* Potential eye tracking metrics and indicators to measure cognitive load in human-computer interaction research // J. Sci. Res. 2020. V. 64. № 01. P. 168.
 36. *Chen S., Epps J., Ruiz N., Chen F.* Eye activity as a measure of human mental effort in HCI / Proceedings of the 16th international conference on Intelligent user interfaces (IUI'11). Association for Computing Machinery (ACM), February 13–16, 2011. New York, NY, USA, 2011. P. 315.
 37. *Zagermann J., Pfeil U., Reiterer H.* Measuring cognitive load using eye tracking technology in visual computing / Proceedings of the sixth workshop on Beyond Time and Errors on novel evaluation methods for visualization, BELIV '16. Baltimore MD USA, 24 October 2016. New York, NY: ACM Press, 2016. V. 24. P. 78.
 38. *Fahimi R., Bruce N.D.B.* On metrics for measuring scan path similarity // Behav. Res. Methods. 2021. V. 53. № 2. P. 609.
 39. *Holland C., Komogortsev O.V.* Biometric identification via eye movement scanpaths in reading / International Joint Conference on Biometrics. 11 October 2011. P. 1. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:2528223>.
 40. *Goldberg J.H., Kotval X.P.* Computer interface evaluation using eye movements: Methods and constructs // Int. J. Ind. Ergon. 1999. V. 24. № 6. P. 631.
 41. *Yamada, Y., Kobayashi, M.* Detecting mental fatigue from eye-tracking data gathered while watching video: Evaluation in younger and older adults // Artif. Intell. Med. 2018. V. 91. P. 39.
 42. *Kliegl R., Rolfs M., Laubrock J., Engbert R.* Microsaccadic modulation of response times in spatial attention tasks // Psychol. Res. 2009. V. 73. № 2. P. 136.
 43. *Krejtz K., Duchowski A.T., Niedzielska A. et al.* Eye tracking cognitive load using pupil diameter and microsaccades with fixed gaze // PLoS One. 2018. V. 13. № 9. P. e0203629.
 44. *Zandi A.S., Qudus A., Prest L., Comeau F.J.* Non-Intrusive detection of drowsy driving based on eye tracking data // Transp. Res. Rec. 2019. V. 2673. № 6. P. 247.
 45. *Zemblys R., Niehorster D.C., Komogortsev O., Holmqvist K.* Using machine learning to detect events in eye-tracking data // Behav. Res. Methods. 2018. V. 50. № 1. P. 160.
 46. *Chen J.T., Kuo Y.C., Hsu T.Y., Wang C.A.* Fatigue and arousal modulations revealed by saccade and pupil dynamics // Int. J. Environ Res. Public Health. MDPI. 2022. V. 19. № 15. P. 9234.
 47. *Brezinova V., Kendell R.E.* Smooth pursuit eye movements of schizophrenics and normal people under stress // Br. J. Psychiatry. 1977. V. 130. P. 59.
 48. *Rottach K.G., Zivotofsky A.Z., Das V.E. et al.* Comparison of horizontal, vertical and diagonal smooth pursuit eye movements in normal human subjects // Vision Res. 1996. V. 36. № 14. P. 2189.
 49. *Ranti C., Jones W., Klin A., Shultz S.* Blink rate patterns provide a reliable measure of individual

- engagement with scene content // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 8267.
50. *Marquart G., Cabrall C., de Winter J.* Review of eye-related measures of drivers' mental workload // *Procedia Manuf.* 2015. V. 3. P. 2854.
 51. *Haq Z.A., Hasan Z.* Eye-blink rate detection for fatigue determination / *India International Conference on Information Processing (IICIP 2016)*, Delhi, India, 12–14 August, 2016. *Proceedings IEEE Inc.*, 2017. P. 1.
 52. *Horiuchi R., Ogasawara T., Miki N.* Fatigue assessment by blink detected with attachable optical sensors of dye-sensitized photovoltaic cells // *Micromachines (Basel)*. 2018. V. 9. № 6. P. 310.
 53. *Tolvanen O., Elomaa A. P., Ikonen M. et al.* Eye-tracking indicators of workload in surgery: A systematic review // *J. Invest. Surg.* 2022. V. 35. № 6. P. 1340.
 54. *Marshall S.P.* The index of cognitive activity: Measuring cognitive workload / *Proceedings of the IEEE 7th Conference on Human Factors and Power Plants*. 19 September, Scottsdale, AZ, USA, 2002. P. 7. doi: 10.1109/HFPP.2002.1042860
 55. *Duchowski A.T., Krejtz K., Krejtz I. et al.* The index of pupillary activity: Measuring cognitive load vis-à-vis task difficulty with pupil oscillation / *Proceedings of the Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI '18)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2018. V. 282. P. 1. <https://doi.org/10.1145/3173574.3173856>
 56. *Duchowski A.T., Krejtz K., Gehrer N.A. et al.* The low/high index of pupillary activity / *Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI '20)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2020. P. 1. <https://doi.org/10.1145/3313831.3376394>
 57. *Alnajar F., Gevers T., Valenti R., Ghebreab S.* Calibration-free gaze estimation using human gaze patterns / *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*. 1-8 Dec. 2013, Sydney, NSW, Australia, 2013. P. 137. doi: 10.1109/ICCV.2013.24
 58. *Rigas I., Economou G., Fotopoulos S.* Biometric identification based on the eye movements and graph matching techniques // *Patt. Recogn. Lett.* 2012. V. 33. № 6. P. 786.
 59. *Li J., Li H., Umer W. et al.* Identification and classification of construction equipment operators' mental fatigue using wearable eye-tracking technology // *Autom. Constr.* 2020. V. 109. P. 103000.
 60. *Bitkina O.V., Park J., Kim H.K.* The ability of eye-tracking metrics to classify and predict the perceived driving workload // *Int. J. Ind. Ergonom.* 2021. V. 86. P. 103193.
 61. *Shiferaw B., Downey L., Crewther D.* A review of gaze entropy as a measure of visual scanning efficiency // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 96. P. 353.
 62. *Deravi F., Biosignals S.G.* Gaze trajectory as a biometric modality / *Proceedings of the International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS-2011)*. 2011. P. 335. doi: 10.5220/0003275803350341
 63. *Pejzl S., Wickens C.D., Baruah R.* Eye-Tracking measures in aviation: A selective literature review // *Int. J. Aerosp. Psychol.* 2018. V. 28. № 3–4. P. 98.
 64. *Meghanathan R.N., Nikolaev A.R., van Leeuwen C.* Refixation patterns reveal memory-encoding strategies in free viewing // *Atten. Percept. Psychophys.* 2019. V. 81. № 7. P. 2499.
 65. *Fukushima K., Fukushima J., Warabi T., Barnes G.R.* Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements: behavioral evidence, neural substrate and clinical correlation // *Front. Syst. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 4.
 66. *Knox P.C., Davidson J.H., Anderson D.* Age-related changes in smooth pursuit initiation // *Exp. Brain Res.* 2005. V. 165. № 1. P. 1.
 67. *Einhäuser W.* The pupil as marker of cognitive processes / *Computational and Cognitive Neuroscience of Vision. Cognitive Science and Technology* // Ed. Zhao Q. Springer, Singapore, 2017. P. 141.
 68. *Richstone L., Schwartz M.J., Seideman C. et al.* Eye metrics as an objective assessment of surgical skill // *Ann. Surg.* 2010. V. 252. № 1. P. 1772.
 69. *Zargari Marandi R., Madeleine P., Omland Ø. et al.* Eye movement characteristics reflected fatigue development in both young and elderly individuals // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 13148.
 70. *Catalbas M.C., Cegovnik T., Sodnik J., Gulten A.* Driver fatigue detection based on saccadic eye movements / *10th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO)*. IEEE. 30 November – 2 December 2017. Bursa, Turkey, 2017. P. 913.
 71. *Hu X., Lodewijks G.* Exploration of the effects of task-related fatigue on eye-motion features and its value in improving driver fatigue-related technology // *Transp. Res. Part F Traffic Psychol. Behav.* 2021. V. 80. P. 150.
 72. *Ahlstrom C., Nyström M., Holmqvist K. et al.* Fit-for-duty test for estimation of drivers' sleepiness level: Eye movements improve the sleep/wake predictor // *Transp. Res. Part C Emerg. Technol.* 2013. V. 26. P. 20.
 73. *Abe T., Mishima K., Kitamura S. et al.* Tracking intermediate performance of vigilant attention using multiple eye metrics // *Sleep.* 2020. V. 43. № 3. P. zsz219.
 74. *Di Stasi L.L., McCamy M.B., Macknik S.L. et al.* Saccadic eye movement metrics reflect surgical residents' fatigue // *Ann. Surg.* 2014. V. 259. № 4. P. 824.
 75. *Di Stasi L.L., Renner R., Catena A. et al.* Towards a driver fatigue test based on the saccadic main sequence: A partial validation by subjective report data // *Transp. Res. Part C Emerg. Technol.* 2012. V. 21. № 1. P. 122.
 76. *Finke C., Pech L.M., Sömmer C. et al.* Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue // *J. Neurol.* 2012. V. 259. № 12. P. 2656.

77. *Renata V., Li F., Lee C.H., Chen C.H.* Investigation on the correlation between eye movement and reaction time under mental fatigue influence / Proceedings of the 17th International Conference on Cyberworlds (CW 2018), Singapore 3-5 Oct 2018. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2018. P. 207.
78. *Herlambang M.B., Taatgen N.A., Cnossen F.* The role of motivation as a factor in mental fatigue // *Hum. Factors*. 2019. V. 61. № 7. P. 1171.
79. *Stone L.S., Tyson T.L., Cravalho P.F. et al.* Distinct pattern of oculomotor impairment associated with acute sleep loss and circadian misalignment // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 17. P. 4643.
80. *Gergelyfi M., Jacob B., Olivier E., Zénon A.* Dissociation between mental fatigue and motivational state during prolonged mental activity // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 176.
81. *Schweitzer T., Wyss T., Gilgen-Ammann R.* Detecting soldiers' fatigue using eye-tracking glasses: Practical field applications and research opportunities // *Mil. Med.* 2022. V. 187. № 11–12. P. e1330.
82. *Borghini G., Astolfi L., Vecchiato G. et al.* Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 44. P. 58.
83. *Dziuda Ł., Baran P., Zieliński P. et al.* Evaluation of a fatigue detector using eye closure-associated indicators acquired from truck drivers in a simulator study // *Sensors*. 2021. V. 21. № 19. P. 6449.
84. *Schleicher R., Galley N., Briest S., Galley L.* Blinks and saccades as indicators of fatigue in sleepiness warnings: looking tired? // *Ergonomics*. 2008. V. 51. № 7. P. 982.
85. *Hopstaken J.F., van der Linden D., Bakker A.B. et al.* Shifts in attention during mental fatigue: Evidence from subjective, behavioral, physiological, and eye-tracking data // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 2016. V. 42. № 6. P. 878.
86. *Pomplun M., Sunkara S.* Pupildilation as an indicator of cognitive workload in human-computer interaction / *Human-Centered Computing. Cognitive, Social, and Ergonomic Aspects* // Eds. Harris D., Duffy V., Smith M., Stephanidis C. Boca Raton: CRC Press, 2019. V. 3. P. 542.
87. *Morad Y., Barkana Y., Zadok D. et al.* Ocular parameters as an objective tool for the assessment of truck drivers' fatigue // *Accid. Anal. Prev.* 2009. V. 41. № 4. P. 856.
88. *Di Stasi L.L., Marchitto M., Antolí A., Cañas J.J.* Saccadic peak velocity as an alternative index of operator attention: A short review // *Eur. Rev. Appl. Psychol.* 2013. V. 63. № 6. P. 335.
89. *Díaz-Piedra C., Rieiro H., Suárez J. et al.* Fatigue in the military: towards a fatigue detection test based on the saccadic velocity // *Physiol. Meas.* 2016. V. 37. № 9. P. N62.
90. *Ito J., Yamane Y., Suzuki M. et al.* Switch from ambient to focal processing mode explains the dynamics of free viewing eye movements // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 1082.
91. *Pannasch S., Velichkovsky B.M.* Distractor effect and saccade amplitudes: Further evidence on different modes of processing in free exploration of visual images // *Vis. Cogn.* 2009. V. 17. № 6-7. P. 1109.
92. *Величковский Б.М., Коростелева А.Н., Паннаш С. и др.* Две системы зрения и их Движения глаз: эксперимент с фиксациями как событиями и сверхбыстрой фМРТ примиряет соперничающие взгляды // *Современные технологии в медицине*. 2019. Т. 11. № 4. С. 7.
93. *Шошина И.И., Шелепин Ю.Е.* Механизмы глобального и локального анализа зрительной информации при шизофрении. СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. 300 с.
94. *Шошина И.И., Мухитова Ю.В., Трегубенко И.А. и др.* Контрастная чувствительность зрительной системы и когнитивные функции при шизофрении и депрессии // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 5. С. 48.
95. *Milner A.D.* How do the two visual streams interact with each other? // *Exp. Brain Res.* 2017. V. 235. № 5. P. 1297.
96. *Kunasegaran K., Ismail A.M.H., Ramasamy S. et al.* Understanding mental fatigue and its detection: a comparative analysis of assessments and tools // *Peer J.* 2023. V. 11. P. e15744
97. *Tran Y., Craig A., Craig R. et al.* The influence of mental fatigue on brain activity: Evidence from a systematic review with meta-analyses // *Psychophysiology*. 2020. V. 57. № 5. P. e13554.
98. *Hsu T.-Y., Hsu Y.-F., Wang H.-Y., Wang C.-A.* Role of the frontal eye field in human pupil and saccade orienting responses // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 54. P. 4283.
99. *Bafna T., Hansen J.P.* Mental fatigue measurement using eye metrics: A systematic literature review // *Psychophysiology*. 2021. V. 58. № 6. P. e13828.
100. *Ansari M.F., Kasprowski P., Obetkal M.* Gaze tracking using an unmodified web camera and convolutional neural network // *Appl. Sci.* 2021. V. 11. № 19. P. 9068.
101. *Naeeri S., Kang Z., Mandal S., Kim K.* Multimodal analysis of eye movements and fatigue in a simulated glass cockpit environment // *Aerospace*. 2021. V. 8. № 10. P. 283.
102. *Mengtao L., Fan L., Gangyan X., Su H.* Leveraging eye-tracking technologies to promote aviation safety – A review of key aspects, challenges, and future perspectives // *Saf. Sci.* 2023. V. 168. P. 106295.
103. *Hu X., Lodewijks G.* Detecting fatigue in car drivers and aircraft pilots by using non-invasive measures: The value of differentiation of sleepiness and mental fatigue // *J. Safety Res.* 2020. V. 72. P. 173.
104. *Zhimin L., Ruilin L., Liqiang Y. et al.* A benchmarking framework for eye-tracking-based vigilance prediction of vessel traffic controllers // *Eng. Appl. Artif. Intell.* 2024. V. 129. P. e107660.

REFERENCES

1. *Isakova M.* Topic on VPP № 22 for military personnel serving under contract and conscription // Army Collection. 2021. V. 8. P. 126.
2. *Velichkovsky B.B.* Cognitive effects of mental fatigue // Bulletin of Moscow University. Series 14. Psychology. 2019. № 1. P. 108.
3. *Borgianni Y., Rauch E., Maccioni L., Mark B.G.* User experience analysis in industry 4.0 – The use of biometric devices in engineering design and manufacturing / IEEE International conference on Industrial Engineering and Engineering Management. (IEEM), Bangkok, Thailand, 16-19 December, 2018. IEEE Computer Society, 2019. P. 192.
4. *Velichkovsky B.M., Ushakov V.L.* Cognitive sciences and new medical technologies // Modern Technologies in Medicine. 2019. V. 11. № 1. P. 8.
5. *Robertson C.V., Marino F.E.* Cerebral responses to exercise and the influence of heat stress in human fatigue // J. Therm. Biol. 2017. V. 63. P. 10.
6. *Bergasa L.M., Nuevo J., Sotelo M.-A. et al.* Real-time system for monitoring driver vigilance // IEEE Trans. Intell. Transp. Syst. 2006. V. 7. № 1. P. 63.
7. *D’Orazio T., Leo M., Guaragnella C., Distanti A.* A visual approach for driver inattention detection // Patt. Recog. 2007. V. 40. № 8. P. 2341.
8. *Al-Anizy G.J., Nordin M.J., Razooq M.M.* Automatic driver drowsiness detection using haar algorithm and support vector machine techniques // Asian J. Appl. Sci. 2015. V. 8. № 2. P. 149.
9. *Golz M., Sommer D., Chen M. et al.* Feature fusion for the detection of microsleep events // J. VLSI Sign. Process Syst. Sign. Im. 2007. V. 49. № 2. P. 329.
10. *Liu Z., Peng Y., Hu W.* Driver fatigue detection based on deeply-learned facial expression representation // J. Vis. Commun. Image Represent. 2020. V. 71. № 2. 102723.
11. *Mandal B., Li L., Wang G.S., Lin J.* Towards detection of bus driver fatigue based on robust visual analysis of eye state // IEEE Trans. Intell. Transp. Syst. 2016. V. 18. № 3. P. 545.
12. *Sigari M.H., Fathy M., Soryani M.* A driver face monitoring system for fatigue and distraction detection // Int. J. Vehicul. Technol. 2013. V. 2013. P. 1.
13. *Lyapunov S.I., Shoshina I.I., Lyapunov I.S.* Tremor eye movements as an objective marker of driver’s fatigue // Human Physiology. 2022. V. 48. № 1. P. 71.
14. *Golz M., Sommer D., Trutschel U. et al.* Evaluation of fatigue monitoring technologies // Somnologie. 2010. V. 14. № 3. P. 187.
15. *Kubarko A.I., Likhachev S.A., Kubarko N.P.* [Vision (neurophysiological and neuro-ophthalmological aspects): monograph in 2 volumes. V. 2: Neural mechanisms for controlling the installation and movement of the eyes and their disorders in diseases of the nervous system]. Minsk: BSMU, 2009. 352 p.
16. *Barabanshchikov V.A., Zhegallo A.V.* [Eye-tracking: methods of recording eye movements in psychological research and practice]. M.: Kogito-center, 2014. P. 117.
17. *Yarbus A.* [The role of eye movements in the process of vision]. M.: Nauka, 1965. 161 p.
18. *Holmqvist K.* Eye tracking: A comprehensive guide to methods and measures. O.: OUP Oxford, 2011. 560 p.
19. *Djanian S.* Eye movement classification using deep learning. Aalborg University: Department of Electronic Systems, 2019. 76 p.
20. *Mahanama B., Jayawardana Y., Rengarajan S. et al.* Eye movement and pupil measures: A review // Front. Comput. Sci. 2022. V. 3. P. 733531.
21. *Li X., Fan Z., Ren Y. et al.* Classification of eye movement and its application in driving based on a refined pre-processing and machine learning algorithm // IEEE Access. 2021. V. 9. P. 136164.
22. *Salvucci D.D., Goldberg J.H.* Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols / Proceedings of the 2000 symposium on Eye Tracking Research and Applications (ETRA ‘00). Palm Beach Gardens, FL, USA. November 6–8, 2000. Association for Computing Machinery (ACM). New York, NY, USA, 2000. P. 71.
23. *Wang S., Wang Q., Chen H.* Research and application of eye movement interaction based on eye movement recognition / MATEC Web Conf. 2018. V. 246. P. 5.
24. *Carpenter R.H.S.* Movements of the eyes: Part 1. Movements of the eyes. 2nd ed. Pion, 1988. P. 593.
25. *Shojaeizadeh M., Djamasbi S., Trapp A.C.* Density of gaze points within a fixation and information processing behavior / Universal Access in Human-Computer Interaction. Methods, Techniques, and Best Practices. UAHCI 2016. Lect. Notes Comput. // Eds. Antona M., Stephanidis C. Sci. Springer, Cham, 2016. V. 9737. P. 465.
26. *Skaramagkas V., Giannakakis G., Ktistakis E. et al.* Review of eye tracking metrics involved in emotional and cognitive processes // IEEE Rev. Biomed. Eng. 2023. V. 16. P. 260.
27. *Foy H.J., Chapman P.* Mental workload is reflected in driver behavior, physiology, eye movements and prefrontal cortex activation // Appl. Ergon. 2018. V. 73. P. 90.
28. *Srimal R., Diedrichsen J., Ryklin E.B., Curtis C.E.* Obligatory adaptation of saccade gains // J. Neurophysiol. 2008. V. 99. № 3. P. 1554.
29. *Russo M., Thomas M., Thorne D. et al.* Oculomotor impairment during chronic partial sleep deprivation // Clin. Neurophysiol. 2003. V. 114. № 4. P. 723.
30. *Warren D.E., Thurtell M.J., Carroll J.N., Wall M.* Perimetric evaluation of saccadic latency, saccadic accuracy, and visual threshold for peripheral visual stimuli in young compared with older adults // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. V. 54. № 8. P. 5778.
31. *Yang Y., McDonald M., Zheng P.* Can drivers’ eye movements be used to monitor their performance? A case study // IET Intell. Transp. Syst. 2012. V. 6. № 4. P. 444.
32. *Nakayama M., Takahashi K., Shimizu Y.* The act of task difficulty and eye-movement frequency for the “oculo-motor indices” / Proceedings of the 2002

- symposium on Eye tracking research & applications (ETRA '02). New Orleans Louisiana, March 25-27, 2002. Association for Computing Machinery (ACM), New York, NY, USA, 2002. P. 37.
33. *Van Orden K.F., Limbert W., Makeig S., Jung T.P.* Eye activity correlates of workload during a visuospatial memory task // *Hum. Factors*. 2001. V. 43. № 1. P. 111.
 34. *Amor T.A., Reis S.D., Campos D. et al.* Persistence in eye movement during visual search // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 20815.
 35. *Joseph A.W., Muruges R.* Potential eye tracking metrics and indicators to measure cognitive load in human-computer interaction research // *J. Sci. Res.* 2020. V. 64. № 01. P. 168.
 36. *Chen S., Epps J., Ruiz N., Chen F.* Eye activity as a measure of human mental effort in HCI / *Proceedings of the 16th international conference on Intelligent user interfaces (IUI'11)*. Association for Computing Machinery (ACM), February 13–16, 2011. New York, NY, USA, 2011. P. 315.
 37. *Zagermann J., Pfeil U., Reiterer H.* Measuring cognitive load using eye tracking technology in visual computing / *Proceedings of the sixth workshop on Beyond Time and Errors on novel evaluation methods for visualization, BELIV '16*. Baltimore MD USA, 24 October 2016. New York, NY: ACM Press, 2016. V. 24. P. 78.
 38. *Fahimi R., Bruce N.D.B.* On metrics for measuring scan path similarity // *Behav. Res. Methods*. 2021. V. 53. № 2. P. 609.
 39. *Holland C., Komogortsev O.V.* Biometric identification via eye movement scanpaths in reading / *International Joint Conference on Biometrics*. 11 October 2011. P. 1. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:2528223>.
 40. *Goldberg J.H., Kotval X.P.* Computer interface evaluation using eye movements: Methods and constructs // *Int. J. Ind. Ergon.* 1999. V. 24. № 6. P. 631.
 41. *Yamada, Y., Kobayashi, M.* Detecting mental fatigue from eye-tracking data gathered while watching video: Evaluation in younger and older adults // *Artif. Intell. Med.* 2018. V. 91. P. 39.
 42. *Kliegl R., Rolfs M., Laubrock J., Engbert R.* Microsaccadic modulation of response times in spatial attention tasks // *Psychol. Res.* 2009. V. 73. № 2. P. 136.
 43. *Krejtz K., Duchowski A.T., Niedzielska A. et al.* Eye tracking cognitive load using pupil diameter and microsaccades with fixed gaze // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 9. P. e0203629.
 44. *Zandi A.S., Qudus A., Prest L., Comeau F.J.* Non-Intrusive detection of drowsy driving based on eye tracking data // *Transp. Res. Rec.* 2019. V. 2673. № 6. P. 247.
 45. *Zemblys R., Niehorster D.C., Komogortsev O., Holmqvist K.* Using machine learning to detect events in eye-tracking data // *Behav. Res. Methods*. 2018. V. 50. № 1. P. 160.
 46. *Chen J.T., Kuo Y.C., Hsu T.Y., Wang C.A.* Fatigue and arousal modulations revealed by saccade and pupil dynamics // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. MDPI. 2022. V. 19. № 15. P. 9234.
 47. *Brezinova V., Kendell R.E.* Smooth pursuit eye movements of schizophrenics and normal people under stress // *Br. J. Psychiatry*. 1977. V. 130. P. 59.
 48. *Rottach K.G., Zivotofsky A.Z., Das V.E. et al.* Comparison of horizontal, vertical and diagonal smooth pursuit eye movements in normal human subjects // *Vision Res.* 1996. V. 36. № 14. P. 2189.
 49. *Ranti C., Jones W., Klin A., Shultz S.* Blink rate patterns provide a reliable measure of individual engagement with scene content // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 8267.
 50. *Marquart G., Cabrall C., de Winter J.* Review of eye-related measures of drivers' mental workload // *Procedia Manuf.* 2015. V. 3. P. 2854.
 51. *Haq Z.A., Hasan Z.* Eye-blink rate detection for fatigue determination / *India International Conference on Information Processing (IICIP 2016)*, Delhi, India, 12-14 August, 2016. *Proceedings IEEE Inc.*, 2017. P. 1.
 52. *Horiuchi R., Ogasawara T., Miki N.* Fatigue assessment by blink detected with attachable optical sensors of dye-sensitized photovoltaic cells // *Micromachines (Basel)*. 2018. V. 9. № 6. P. 310.
 53. *Tolvanen O., Elomaa A. P., Itkonen M. et al.* Eye-tracking indicators of workload in surgery: A systematic review // *J. Invest. Surg.* 2022. V. 35. № 6. P. 1340.
 54. *Marshall S.P.* The index of cognitive activity: Measuring cognitive workload / *Proceedings of the IEEE 7th Conference on Human Factors and Power Plants*. 19 September, Scottsdale, AZ, USA, 2002. P. 7. doi: 10.1109/HFPP.2002.1042860.
 55. *Duchowski A.T., Krejtz K., Krejtz I. et al.* The index of pupillary activity: Measuring cognitive load vis-à-vis task difficulty with pupil oscillation / *Proceedings of the Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI '18)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2018. V. 282. P. 1. <https://doi.org/10.1145/3173574.3173856>
 56. *Duchowski A.T., Krejtz K., Gehrler N.A. et al.* The low/high index of pupillary activity / *Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems (CHI '20)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2020. P. 1. <https://doi.org/10.1145/3313831.3376394>
 57. *Alnajar F., Gevers T., Valenti R., Ghebreab S.* Calibration-free gaze estimation using human gaze patterns / *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*. 1–8 Dec. 2013, Sydney, NSW, Australia, 2013. P. 137. doi: 10.1109/ICCV.2013.24.
 58. *Rigas I., Economou G., Fotopoulos S.* Biometric identification based on the eye movements and graph matching techniques // *Patt. Recogn. Lett.* 2012. V. 33. № 6. P. 786.
 59. *Li J., Li H., Umer W. et al.* Identification and classification of construction equipment operators' mental fatigue using wearable eye-tracking technology // *Autom. Constr.* 2020. V. 109. P. 103000.
 60. *Bitkina O.V., Park J., Kim H.K.* The ability of eye-tracking metrics to classify and predict the perceived

- driving workload // *Int. J. Ind. Ergonom.* 2021. V. 86. P. 103193.
61. *Shiferaw B., Downey L., Crewther D.* A review of gaze entropy as a measure of visual scanning efficiency // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 96. P. 353.
 62. *Deravi F., Biosignals S.G.* Gaze trajectory as a biometric modality / *Proceedings of the International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS-2011)*. 2011. P. 335. doi: 10.5220/0003275803350341
 63. *Peißl S., Wickens C.D., Baruah R.* Eye-Tracking measures in aviation: A selective literature review // *Int. J. Aerosp. Psychol.* 2018. V. 28. № 3–4. P. 98.
 64. *Meghanathan R.N., Nikolaev A.R., van Leeuwen C.* Refixation patterns reveal memory-encoding strategies in free viewing // *Atten. Percept. Psychophys.* 2019. V. 81. № 7. P. 2499.
 65. *Fukushima K., Fukushima J., Warabi T., Barnes G.R.* Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements: behavioral evidence, neural substrate and clinical correlation // *Front. Syst. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 4.
 66. *Knox P.C., Davidson J.H., Anderson D.* Age-related changes in smooth pursuit initiation // *Exp. Brain Res.* 2005. V. 165. № 1. P. 1.
 67. *Einhäuser W.* The pupil as marker of cognitive processes / *Computational and Cognitive Neuroscience of Vision. Cognitive Science and Technology* // Ed. Zhao Q. Springer, Singapore, 2017. P. 141.
 68. *Richstone L., Schwartz M.J., Seideman C. et al.* Eye metrics as an objective assessment of surgical skill // *Ann. Surg.* 2010. V. 252. № 1. P. 1772.
 69. *Zargari Marandi R., Madeleine P., Omland Ø. et al.* Eye movement characteristics reflected fatigue development in both young and elderly individuals // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 13148.
 70. *Catalbas M.C., Cegovnik T., Sodnik J., Gulen A.* Driver fatigue detection based on saccadic eye movements / *10th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO)*. IEEE. 30 November – 2 December 2017. Bursa, Turkey, 2017. P. 913.
 71. *Hu X., Lodewijks G.* Exploration of the effects of task-related fatigue on eye-motion features and its value in improving driver fatigue-related technology // *Transp. Res. Part F Traffic Psychol. Behav.* 2021. V. 80. P. 150.
 72. *Ahlstrom C., Nyström M., Holmqvist K. et al.* Fit-for-duty test for estimation of drivers' sleepiness level: Eye movements improve the sleep/wake predictor // *Transp. Res. Part C Emerg. Technol.* 2013. V. 26. P. 20.
 73. *Abe T., Mishima K., Kitamura S. et al.* Tracking intermediate performance of vigilant attention using multiple eye metrics // *Sleep.* 2020. V. 43. № 3. P. zsz219.
 74. *Di Stasi L.L., McCamy M.B., Macknik S.L. et al.* Saccadic eye movement metrics reflect surgical residents' fatigue // *Ann. Surg.* 2014. V. 259. № 4. P. 824.
 75. *Di Stasi L.L., Renner R., Catena A. et al.* Towards a driver fatigue test based on the saccadic main sequence: A partial validation by subjective report data // *Transp. Res. Part C Emerg. Technol.* 2012. V. 21. № 1. P. 122.
 76. *Finke C., Pech L.M., Sömmer C. et al.* Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue // *J. Neurol.* 2012. V. 259. № 12. P. 2656.
 77. *Renata V., Li F., Lee C.H., Chen C.H.* Investigation on the correlation between eye movement and reaction time under mental fatigue influence / *Proceedings of the 17th International Conference on Cyberworlds (CW2018)*, Singapore 3-5 Oct 2018. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2018. P. 207.
 78. *Herlambang M.B., Taatgen N.A., Cnossen F.* The role of motivation as a factor in mental fatigue // *Hum. Factors.* 2019. V. 61. № 7. P. 1171.
 79. *Stone L.S., Tyson T.L., Cravalho P.F. et al.* Distinct pattern of oculomotor impairment associated with acute sleep loss and circadian misalignment // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 17. P. 4643.
 80. *Gergelyi M., Jacob B., Olivier E., Zénon A.* Dissociation between mental fatigue and motivational state during prolonged mental activity // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 176.
 81. *Schweitzer T., Wyss T., Gilgen-Ammann R.* Detecting soldiers' fatigue using eye-tracking glasses: Practical field applications and research opportunities // *Mil. Med.* 2022. V. 187. № 11-12. P. e1330.
 82. *Borghini G., Astolfi L., Vecchiato G. et al.* Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 44. P. 58.
 83. *Dziuda Ł., Baran P., Zieliński P. et al.* Evaluation of a fatigue detector using eye closure-associated indicators acquired from truck drivers in a simulator study // *Sensors.* 2021. V. 21. № 19. P. 6449.
 84. *Schleicher R., Galley N., Briest S., Galley L.* Blinks and saccades as indicators of fatigue in sleepiness warnings: looking tired? // *Ergonomics.* 2008. V. 51. № 7. P. 982.
 85. *Hopstaken J.F., van der Linden D., Bakker A.B. et al.* Shifts in attention during mental fatigue: Evidence from subjective, behavioral, physiological, and eye-tracking data // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 2016. V. 42. № 6. P. 878.
 86. *Pomplun M., Sunkara S.* Pupil dilation as an indicator of cognitive workload in human-computer interaction / *Human-Centered Computing. Cognitive, Social, and Ergonomic Aspects* // Eds. Harris D., Duffy V., Smith M., Stephanidis C. Boca Raton: CRC Press, 2019. V. 3. P. 542.
 87. *Morad Y., Barkana Y., Zadok D. et al.* Ocular parameters as an objective tool for the assessment of truck drivers' fatigue // *Accid. Anal. Prev.* 2009. V. 41. № 4. P. 856.
 88. *Di Stasi L.L., Marchitto M., Antolí A., Cañas J.J.* Saccadic peak velocity as an alternative index of operator attention: A short review // *Eur. Rev. Appl. Psychol.* 2013. V. 63. № 6. P. 335.
 89. *Díaz-Piedra C., Rieiro H., Suárez J. et al.* Fatigue in the military: towards a fatigue detection test based on

- the saccadic velocity // *Physiol. Meas.* 2016. V. 37. № 9. P. N62.
90. Ito J., Yamane Y., Suzuki M. *et al.* Switch from ambient to focal processing mode explains the dynamics of free viewing eye movements // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 1082.
 91. Pannasch S., Velichkovsky B.M. Distractor effect and saccade amplitudes: Further evidence on different modes of processing in free exploration of visual images // *Vis. Cogn.* 2009. V. 17. № 6-7. P. 1109.
 92. Velichkovsky B.M., Korosteleva A.N., Pannasch S. *et al.* [Two visual systems and their eye movements: A fixation-based event-related experiment with ultrafast fMRI reconciles competing views] // *Sovrem. Tehnol. Med.* 2019. V. 11. № 4. P. 7.
 93. Shoshina I.I., Shelepin Yu.E. Mechanisms of global and local analysis of visual information in schizophrenia. St. Petersburg: VVM Publishing House, 2016. 300 p.
 94. Shoshina I.I., Mukhitova Y.V., Tregubenko I.A. *et al.* Contrast Sensitivity of the Visual System and Cognitive Functions in Schizophrenia and Depression // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 5. P. 516.
 95. Milner A.D. How do the two visual streams interact with each other? // *Exp. Brain Res.* 2017. V. 235. № 5. P. 1297.
 96. Kunasegaran K., Ismail A.M.H., Ramasamy S. *et al.* Understanding mental fatigue and its detection: a comparative analysis of assessments and tools // *Peer J.* 2023. V. 11. P. e15744
 97. Tran Y., Craig A., Craig R. *et al.* The influence of mental fatigue on brain activity: Evidence from a systematic review with meta-analyses // *Psychophysiology.* 2020. V. 57. № 5. P. e13554.
 98. Hsu T.-Y., Hsu Y.-F., Wang H.-Y., Wang C.-A. Role of the frontal eye field in human pupil and saccade orienting responses // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 54. P. 4283.
 99. Bafna T., Hansen J.P. Mental fatigue measurement using eye metrics: A systematic literature review // *Psychophysiology.* 2021. V. 58. № 6. P. e13828.
 100. Ansari M.F., Kasproski P., Obetkal M. Gaze tracking using an unmodified web camera and convolutional neural network // *Appl. Sci.* 2021. V. 11. № 19. P. 9068.
 101. Naeeri S., Kang Z., Mandal S., Kim K. Multimodal analysis of eye movements and fatigue in a simulated glass cockpit environment // *Aerospace.* 2021. V. 8. № 10. P. 283.
 102. Mengtao L., Fan L., Gangyan X., Su H. Leveraging eye-tracking technologies to promote aviation safety – A review of key aspects, challenges, and future perspectives // *Saf. Sci.* 2023. V. 168. P. 106295.
 103. Hu X., Lodewijks G. Detecting fatigue in car drivers and aircraft pilots by using non-invasive measures: The value of differentiation of sleepiness and mental fatigue // *J. Safety Res.* 2020. V. 72. P. 173.
 104. Zhimin L., Ruilin L., Liqiang Y. *et al.* A benchmarking framework for eye-tracking-based vigilance prediction of vessel traffic controllers // *Eng. Appl. Artif. Intell.* 2024. V. 129. P. e107660.

Related Work Analysis for Determination of Fatigue State Based on Eye Movements Monitoring

I. I. Shoshina^{a, *}, S. D. Kovalenko^b, V. V. Kuznetsov^c, I. V. Brak^{d, e}, A. M. Kashevnik^f

^a*Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^b*National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*

^c*Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS, Moscow, Russia*

^d*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^e*Privolzhsky Research Medical University, PRMU, Nizhny Novgorod, Russia*

^f*Saint-Petersburg Federal Research Center, RAS, St. Petersburg, Russia*

*E-mail: shoshinaii@mail.ru

We have reviewed theoretical background of detecting functional state of fatigue based on the strategy of eye movements. Also, modern methods for assessing eye movements were considered. Based on our literature review, we can conclude that nowadays there are multitude numerical characteristics of eye movements, the dynamics of which can hypothetically make it possible to assess degree of fatigue. However, there are still no proposals for a method for determining the degree of fatigue based on an analysis of the strategy of eye movements. In this regard, according to the concepts of static and dynamic vision, it is proposed to consider the shift in the numerical characteristics of eye movements towards characteristics that reflect the strategy of dynamic vision as evidence of fatigue.

Keywords: fatigue, eye movements, eye movement strategies, oculomotor events, eye tracking, biometrics.

УДК 612.178

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИНУСОВАЯ АРИТМИЯ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СВЯЗЬ С КОЛЕБАНИЯМИ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

© 2024 г. О. Л. Виноградова^{1, *}, А. С. Боровик¹, Р. Ю. Жедяев¹, О. С. Тарасова^{1, 2}

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

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

*E-mail: microgravity@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2023 г.

После доработки 12.04.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

Дыхательная синусовая аритмия (ДСА) отражает функционирование механизмов нервной регуляции сердца, преимущественно парасимпатической природы. Изучение механизмов ДСА способствует раскрытию физиологических закономерностей регуляции сердечной деятельности, а разработка новых подходов к ее оценке является актуальной медицинской задачей. В данном обзоре рассмотрены экспериментальные подходы, обеспечившие становление современных представлений о роли автономной нервной системы в формировании ДСА, а также о связи ДСА с соответствующими по частоте колебаниями системного артериального давления. Кроме того, обсуждены новые данные о фазовых соотношениях колебаний сердечного ритма и артериального давления в частотном диапазоне дыхательных волн, полученные с использованием вейвлет-анализа этих физиологических сигналов.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вариабельность артериального давления, частотная передаточная функция, фазовые соотношения, кросс-спектральный анализ, вейвлет-анализ.

DOI: 10.31857/S0131164624030086, EDN: BUJERE

Суть явления и актуальность проблемы

Хорошо известно, что показатели системной гемодинамики характеризуются непостоянством во времени, которое принято обозначать как вариабельность. Она складывается из колебаний различных частот, различающихся по механизмам генерации, т.е. отражающих функционирование различных регуляторных механизмов [1–3].

Модуляцию сердечного ритма в ритме дыхания впервые наблюдал Карл Людвиг в своих экспериментах на собаках, он же показал, что такая модуляция сильно ослабляется после перерезки блуждающих нервов [4]. Следует отметить, что дыхательная синусовая аритмия (ДСА) – не патологическое явление, напротив, она отражает нормальное функционирование механизмов нервной регуляции сердца: частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается во время вдоха и снижается во время выдоха. Выраженность ДСА зависит от частоты дыхания: амплитуда связанных с дыханием колебаний сердечного ритма увеличивается при снижении частоты дыхания, достигает максимума на частоте 0.1 Гц, а затем снижается [5].

Физиологическое значение вариаций ритма сердца в ритме дыхания остается во многом неясным. Есть мнение, что они способствуют оптимизации газообмена в легких – повышению вентиляционно-перфузионного соотношения [6]. Однако ряд экспериментальных [7] и теоретических [8] исследований не подтверждает такую точку зрения. Модельные расчеты показывают, что ДСА может способствовать снижению совершаемой сердцем работы, необходимой для поддержания нормального уровня оксигенации крови [8], но это положение требует экспериментального подтверждения, которое, насколько нам известно, до сих пор не получено.

Вместе с тем изучение ДСА имеет бесспорную ценность для физиологии, поскольку оно способствует раскрытию физиологических механизмов регуляции сердечной деятельности [9]. Не менее важна проблема исследования ДСА для медицины. Известно, что многие патологические состояния (причем не только в сердечно-сосудистой системе (ССС), но и в других системах организма) сопровождаются снижением ДСА, поэтому ее оценка может быть использована для диагно-

стики и оценки тяжести таких регуляторных нарушений (прежде всего, нервной природы) [3].

В настоящем обзоре рассмотрены экспериментальные подходы, обеспечившие становление современных представлений о механизмах формирования ДСА и ее связи с колебаниями системного артериального давления (АД). Кроме того, обсуждены новые данные, полученные при использовании современных методов анализа физиологических сигналов, регистрируемых неинвазивными методами. Знакомство с этими данными поможет физиологам и клиницистам более обоснованно подходить к анализу показателей вариабельности сердечного ритма при изучении механизмов нервной регуляции сердца и диагностики ее нарушений различного генеза.

Связанные с дыханием колебания ЧСС имеют преимущественно нервную природу

Потенциально ДСА может быть обусловлена взаимодействием механизмов механической и нервной природы. Хорошо известно, что дыхательные экскурсии сопровождаются периодическими изменениями плеврального давления и, следовательно, изменениями венозного возврата к сердцу [10]. Давление в правом предсердии также изменяется синхронно с дыханием [11]. Известно, что в клетках различных отделов сердца, включая синоатриальный узел (САУ), обильно представлены механоактивируемые каналы, преимущественно характеризующиеся неселективной катионной проводимостью и, соответственно, обеспечивающие деполяризацию клеточной мембраны [12]. В экспериментах на изолированных клетках САУ [13, 14] и на препаратах изолированного сердца [15] показано, что растяжение приводит к повышению частоты разрядов. Соответственно, растяжение правого предсердия кровью во время фазы вдоха должно потенцировать автоматическую активность САУ и способствовать повышению ЧСС.

Определенный вклад в формирование ДСА может вносить и внутрисердечная нервная система, рефлекторные дуги которой обеспечивают быстрые регуляторные изменения ЧСС [16]. Однако результаты многих работ свидетельствуют о том, что основной причиной ДСА служат экстракардиальные нервные влияния.

В идущих к сердцу симпатических и парасимпатических нервных волокнах наблюдаются изменения активности в ритме дыхания. Такие данные были получены при регистрации разрядной активности сердечных нервов у наркотизированных собак: во время вдоха (увеличение разрядов диафрагмального нерва) наблюдается повышение симпатической активности, а вагусная активность во время вдоха, напротив, тормозится и усилива-

ется во время выдоха [17]. Сходные ритмические изменения активности сердечных симпатических и парасимпатических нервов описаны для крыс [18] и мышей [19].

Для человека прямых данных о дыхательной модуляции активности сердечных симпатических нервов нет, но связанные с дыханием колебания эфферентной симпатической активности неоднократно описаны для вазомоторных волокон скелетных мышц [20–22]. Совсем недавно такие данные были получены для сердечных парасимпатических нервов человека, после того как австралийские исследователи разработали уникальную методику микронейрографической регистрации разрядной активности нервных волокон вагуса, включая идентификацию афферентной и эфферентной активности с использованием функциональных тестов [23, 24]. Было показано, что активность многих преганглионарных парасимпатических волокон в вагусе человека имеет дыхательную модуляцию, при этом она повышается при выдохе и минимальна в конце фазы вдоха [23, 24].

О тесной связи ДСА с экстракардиальными нервными влияниями также говорят результаты ее исследований у людей с трансплантированным сердцем, которое, очевидно, лишено регуляции со стороны ЦНС, или же после фармакологической блокады кардиотропных нервных влияний. Было показано, что после пересадки сердца ДСА при спокойном дыхании очень низкая [25]. При глубоком дыхании с низкой частотой амплитуда дыхательных колебаний сердечного ритма увеличивается, но все равно остается значительно ниже у людей с трансплантированным сердцем, чем у здоровых людей. Сходные данные были получены при комбинированной блокаде кардиотропных нервных влияний (атропин + атенолол): в этих условиях ДСА у людей сохранялась только при низкочастотном дыхании, а при дыхании с естественной частотой была ничтожно мала [5].

Авторы еще одной работы также наблюдали значительное уменьшение ДСА после трансплантации сердца [11]. Интересно, что в этих условиях все же сохранялась синхронизация ритма сердца с дыханием, которая, по мнению авторов, была обусловлена влиянием механического фактора. Следует отметить, что ДСА трансплантированного сердца не подавляется комбинированной холино- и адреноблокадой, что ставит под сомнение участие внутрисердечной нервной системы в ее формировании.

Таким образом, хотя после денервации сердце сохраняет способность изменять частоту сокращений в ритме дыхания, в результате механозависимой регуляции сердечного ритма, вклад этого механизма несравненно ниже, чем нервного компонента. Недавно было показано, что ДСА по-

степенно восстанавливается в ходе реиннервации трансплантированного сердца, но этот процесс происходит медленно, при этом для восстановления парасимпатической регуляции требуется больше времени, чем для восстановления симпатической [26].

Дыхательные колебания сердечного ритма обусловлены быстрыми парасимпатическими влияниями на пейсмекер сердца

В силу различия динамики регуляторных отделов автономной нервной системы их вклад в формирование ДСА существенно различается. Показано, что колебания симпатической активности на частоте дыхания практически не трансформируются в колебания ритма сердца, в отличие от колебаний парасимпатической активности, вклад которых в формирование вариабельности ритма сердца простирается в область более высоких частот.

В экспериментах со стимуляцией парасимпатических (правый вагус) и симпатических (сердечный симпатический нерв) нервов у наркотизированных собак электрическими импульсами с паттерном "белого шума", в котором в равной мере представлены все частоты изменения нервной активности, было показано, что частотный диапазон парасимпатического влияния намного шире, чем симпатического [27]. Оказалось, что симпатическая стимуляция не способна вызывать колебания сердечного ритма с частотой выше 0.15 Гц, тогда как парасимпатические влияния "доходят" до 0.5 Гц, т.е. захватывает дыхательный диапазон.

Также следует отметить две работы о сравнении вклада симпатических и парасимпатических влияний в формирование ДСА у человека [28, 29]. В обеих работах проводилось исследование амплитудной связи (частотной передаточной функции) между дыхательными экскурсиями (произвольное дыхание с разной длительностью цикла) и колебаниями сердечного ритма. Испытуемые дышали с частотой, которая в среднем составляла 12 циклов в минуту, но при этом изменялась от цикла к циклу случайным образом. В первой работе авторы не применяли фармакологических воздействий; для повышения симпатических влияний и подавления парасимпатических испытуемого переводили из горизонтального положения в вертикальное [28]. Во второй работе влияние парасимпатической системы исследовали после введения β -блокатора пропранолола в положении лежа, а симпатической — после введения М-холиноблокатора атропина в положении стоя [29]. Результаты этих двух исследований оказались качественно сходными: в обоих случаях со-

поставление спектров мощности дыхательного объема и ЧСС показало, что парасимпатическое влияние на ЧСС обнаруживается до частоты 0.5 Гц и выше, тогда как симпатическое — только до частоты 0.2 Гц.

В пользу преимущественной парасимпатической природы ДСА свидетельствуют данные о ее подавлении (практически полном устранении) в условиях блокады М-холинорецепторов у экспериментальных животных [30–32] и человека [5, 33, 34]. Более того, показано, что у человека в условиях блокады β 1-адренорецепторов атенололом при постепенном повышении частоты дыхания от 0.25 до 0.5 Гц наблюдается не уменьшение, а даже повышение ДСА, тогда как введение атропина в дополнение к атенололу подавляет ДСА практически полностью [5].

Следует отметить, что эфферентный путь в парасимпатической системе представлен миелинизированными преганглионарными волокнами (волокна группы В), а в симпатической — постганглионарными, которые не имеют миелиновой оболочки и проводят возбуждение намного медленнее (волокна группы С). Также различается динамика влияния нейромедиаторов симпатических и парасимпатических волокон на клетки САУ. Известно, что норадреналин ускоряет, а ацетилхолин замедляет медленную диастолическую деполяризацию клеток САУ, что в основном связано с разнонаправленным влиянием на активность аденилатциклазной системы [35, 36]. Кардиотропные влияния норадреналина и ацетилхолина на клетки САУ опосредуются в основном β 1-адренорецепторами и М2-холинорецепторами, при этом β 1-адренорецепторы сопряжены с G_s -белком, α -субъединица которого стимулирует аденилатциклазу, а М2-холинорецепторы — с $G_{i/o}$ -белком, α -субъединица которого ингибирует аденилатциклазу. Такие эффекты двух медиаторов развиваются сравнительно медленно, поскольку связаны с многоэтапным изменением активности внутриклеточных сигнальных каскадов. Вместе с тем существует еще один механизм влияния ацетилхолина на частоту спонтанных разрядов клеток САУ: комплекс β - и γ -субъединиц $G_{i/o}$ -белка может напрямую активировать калиевые каналы I_{KACH} , эффект такого влияния проявляется намного быстрее, чем при изменении активности аденилатциклазного сигнального пути [35, 36].

Таким образом, быстрая нервная регуляция сердечного ритма, которая является основой ДСА, имеет парасимпатическую природу, а симпатические эффекты развиваются сравнительно медленно и не успевают изменять сердечный ритм синхронно с дыханием. Это связано с различиями организации эфферентных нервных путей, а также временных характеристик нейромедиаторного

влияния в симпатическом и парасимпатическом отделах автономной нервной системы.

Дыхательные колебания АД (волны Траубе-Геринга) и их связь с ДСА

Известно, что дыхательные экскурсии также вызывают колебания АД: в спектре мощности АД, как и в спектре ЧСС, выявляются колебания на частоте дыхания [37]. Такие колебания АД называют волнами 2-го порядка (первый порядок — пульсовые колебания АД) или волнами Траубе-Геринга. Эти колебания АД могут возникать в результате ритмических изменений давления в грудной полости, которые непосредственно влияют на давление крови в крупных артериях. Кроме того, как уже говорилось выше, изменение давления в грудной полости на приток крови к сердцу модулирует ударный объем в ритме дыхания [10].

Возникает вопрос, связаны ли волны Траубе-Геринга с регулярными изменениями тонуса периферических сосудов? По всей видимости, ответ на этот вопрос — отрицательный. Показано, что колебания частоты разрядов в ритме дыхания, характерные для вазомоторных нервных волокон [20–22], не могут трансформироваться в колебания сосудистого тонуса, поскольку сосуды достаточно инертны и не могут изменять свой тонус с дыхательной частотой. Такая закономерность наблюдалась при исследовании нервной регуляции кожного кровотока у человека, а именно при стимуляции симпатических волокон, иннервирующих сосуды кожи, короткими пачками импульсов с частотой 20 Гц через микроэлектрод, введенный в медианный нерв предплечья. Было показано, что при частоте следования пачек выше 0.1 Гц они не трансформируются в колебания кожного кровотока [38]. Сходные данные были получены при изучении нейрогенных колебаний кровотока в брыжейке и почке наркотизированных крыс при раздражении эфферентных волокон чревного и почечного нервов: в обоих сосудистых бассейнах верхняя частота нейрогенной модуляции сопротивления сосудов была ниже частоты дыхания [39].

Следующий вопрос: какое влияние на дыхательные колебания АД оказывает ДСА? В экспериментах на бодрствующих крысах было показано, что дыхательные колебания систолического АД сохраняются после введения атропина или ганглиоблокатора [30]. Более того, при парасимпатической блокаде может происходить повышение вариабельности АД около частоты дыхания [31], т.е. колебания ЧСС могут способствовать сглаживанию колебаний АД в этом частотном диапазоне.

В исследованиях с участием человека было показано, что связанные с дыханием колебания систолического АД сохраняются после полного устранения колебаний ЧСС (при навязывании сердцу ритма с использованием кардиостимулятора), однако их амплитуда уменьшается в положении лежа и увеличивается в положении ортостаза [40]. Эти данные позволяют заключить, что колебания ритма сердца могут вносить вклад в формирование дыхательной вариабельности АД в положении лежа, когда вагусный тонус выше и ДСА более выражена, чем при ортостазе. Вместе с тем при слабой ДСА (в положении ортостаза) колебания ритма сердца, напротив, могут демпфировать связанные с дыханием колебания АД.

При подавлении нервных влияний на сердце путем введения атропина и атиенолола связанная с дыханием вариабельность систолического АД снижалась в положении лежа, но повышалась при ортостазе (30°) [41], как и при наванутом сердечном ритме в рассмотренной выше работе [40]. Вместе с тем вариабельность среднего АД на частоте дыхания увеличивалась при обоих положениях тела. Авторы показали, что блокада нервных влияний на сердце сопровождается снижением связанных с дыханием колебаний ЧСС и ударного объема при обоих положениях тела, но "дыхательные" колебания минутного объема сердца статистически значимо не изменяются в ответ на блокаду в горизонтальном положении и даже увеличиваются при ортостазе. Неодинаковое влияние ДСА на вариабельность систолического и среднего АД, по-видимому, связано с наличием фазового сдвига между колебаниями систолического и диастолического АД, величина и даже знак которого могут зависеть от активности автономной нервной системы [33].

Таким образом, ассоциированные с дыханием колебания АД не связаны с соответствующими им по частоте колебаниями тонуса периферических сосудов и сохраняются после устранения ДСА. Вместе с тем амплитуда "дыхательных" колебаний АД может зависеть от выраженности ДСА и положения тела.

Механизмы модуляции вагусной активности в ритме дыхания

Для объяснения дыхательной модуляции кардиотропных вагусных влияний было предложено несколько механизмов (рис. 1).

Первый из этих механизмов основывается на данных о тесной связи между дыхательными колебаниями АД и ЧСС и предполагает участие барорефлекса [42, 43]. Изменение АД в каждом из последовательных дыхательных циклов воспринимается артериальными барорецепторами и затем рефлекторно трансформируется в измене-

ние ЧСС. В итоге на частоте дыхания реализуется "короткий" барорефлекторный колебательный контур, в котором ведущая роль принадлежит парасимпатическому звену регуляции, в силу его более быстрых динамических характеристик по сравнению с симпатическим [28, 29]. Кроме артериального барорефлекса, определенную роль в этом механизме могут играть рефлекс от кардиопульмонарных рецепторов, поскольку венозный возврат крови к сердцу также изменяется в ритме дыхания [10].

Следует отметить, что против такой точки зрения говорят данные, полученные в исследованиях как на лабораторных животных, так и с участием человека. Так, в экспериментах на наркотизированных кошках было показано, что колебания симпатической активности в ритме дыхания сохраняются после "инактивации" артериальных барорецепторов и кардиопульмонарных рецепторов путем перерезки обоих блуждающих нервов и окклюзии обеих общих сонных артерий [44], а у бодрствующих крыс ДСА не устраняется хирургической денервацией барорецепторов [45]. Доводы против барорефлекторной природы дыхательных колебаний сердечного ритма также были получены путем анализа разности фаз таких колебаний АД и длительности сердечного цикла при разных паттернах дыхания [22, 46]. Оказалось, что временная задержка между колебаниями АД и длительностью сердечного цикла различается у разных людей, изменяется в зависимости от паттерна дыхания и при этом слишком мала, чтобы объяснить связь таких колебаний влиянием барорефлекторного механизма. Наконец, было показано, что у человека ДСА проявляется

только при спонтанном произвольном дыхании, но исчезает в условиях искусственной вентиляции, хотя дыхательная вариабельность АД при этом не изменяется [47].

Второй возможный (и более вероятный) механизм дыхательной модуляции автономных нервных влияний на сердце предполагает связь дыхательного и сердечно-сосудистого центров в продолговатом мозге: периодически изменяющиеся влияния от дыхательного центра тормозят активность преганглионарных парасимпатических нейронов и, напротив, облегчают активацию медуллярных нейронов, которые активируют симпатические преганглионары [48]. В итоге вероятность разрядов нейронов в двух отделах автономной нервной системы зависит от фазы сердечного цикла: для парасимпатических во время вдоха она ниже, чем во время выдоха, а для симпатических — наоборот. Это обеспечивает вариации длительности сердечного цикла в ритме дыхания, однако чувствительность вагусного кардиоинотропного барорефлекса, оцениваемая методом корреляций последовательностей *RR*-интервала и АД, а также путем кросс-спектрального анализа колебаний этих показателей, во время выдоха и вдоха не различается [49].

О связи ДСА с активностью нейронов дыхательного центра также говорят результаты исследований такой взаимосвязи после устранения афферентных влияний на дыхательный центр от рецепторов легких. Достаточно давно было показано, что ДСА почти полностью отсутствует у людей с трансплантированными легкими (прерывание афферентных влияний от механорецепторов легких при сохранении эфферентной ин-

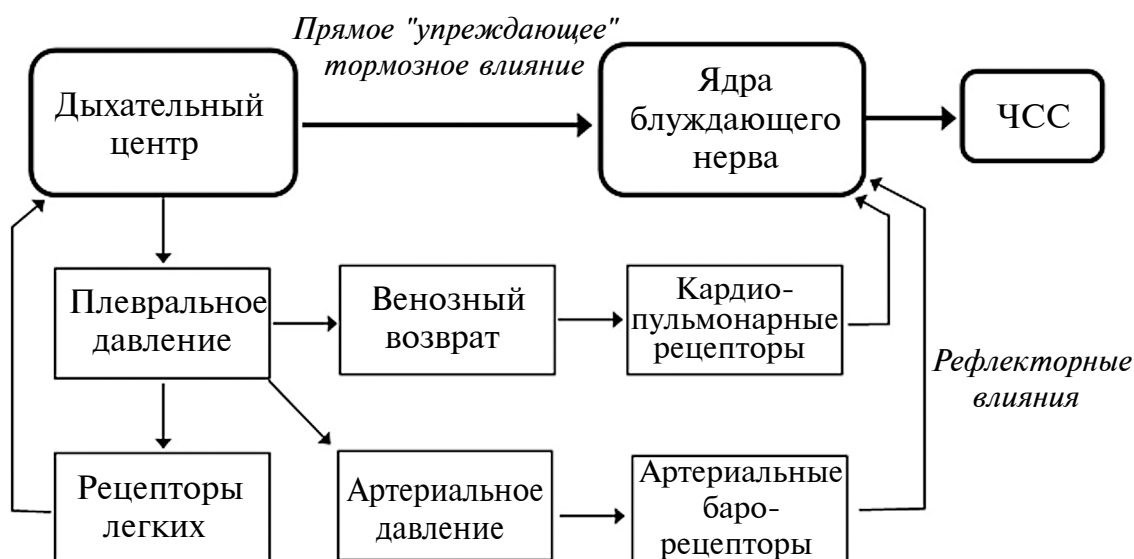


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая механизмы формирования дыхательной синусовой аритмии.

нервации сердца) [50]. Недавно сходные данные были получены при анализе ДСА у овец и людей, у которых проводили денервацию легких путем избирательного разрушения нервных волокон в стенках главных бронхов (*bronchoscopic lung denervation*, используется в клинике для лечения обструкции дыхательных путей, устойчивой к медикаментозной терапии) [51]. Это воздействие сопровождалось значительным (более чем двукратным) снижением ДСА.

Структуры дыхательного центра, задействованные в ритмической модуляции активности двух отделов автономной нервной системы, а также механизмы их влияния на вагусные и симпатические нейроны, были недавно охарактеризованы с использованием современных электрофизиологических и оптогенетических подходов [52, 53].

"Обратное" влияние АД на дыхательный ритм

Совсем недавно появились данные о том, что переключение фаз дыхательного цикла у человека и других млекопитающих может зависеть от влияния со стороны ССС: воздействуя на барорецепторы, пульсовые колебания АД могут изменять активность нейронов дыхательного центра [54]. Так, у человека латентный период между пульсовой волной и началом вдоха не зависит от частоты дыхания: остается постоянным (примерно 0.2 с) при нормальном и низкочастотном дыхании, что предполагает существование механизма, координирующего пульсовые колебания АД и фазы дыхательного цикла.

В модельных экспериментах на крысах авторы показали, что резкое кратковременное повышение АД во время фазы вдоха не оказывает влияния на длительность фаз дыхательного цикла, тогда как такое же воздействие во время фазы выдоха приводит к активации постинспираторных нейронов и пролонгации выдоха. Этот механизм получил название "кардио-вентиляторное сопряжение" [54]. Возможно, функциональная роль этого механизма будет раскрыта в последующих исследованиях.

Синхронизация колебаний сердечного ритма и АД на частоте дыхания

Информативным подходом к пониманию механизмов регуляции ССС является исследование фазовых соотношений колебаний показателей гемодинамики — АД и сердечного ритма — с дыхательными экскурсиями и друг с другом. Получить информацию о фазовых соотношениях колебаний АД и сердечного ритма можно с использованием нескольких подходов, например, с помощью кросс-спектрального анализа,

или с помощью представления узкополосных составляющих экспериментальных данных в виде аналитических сигналов [55]. Следует отметить, что фаза является более чувствительным к внешним воздействиям показателем колебательной системы, чем ее амплитудные характеристики [56]. По этой причине изучение именно фазовых соотношений между АД и ЧСС позволяет понять тонкие особенности взаимовлияния этих показателей и зависимость каждого из них от внешних воздействий.

Изучение фазовых отношений АД и ЧСС в частотном диапазоне дыхательных волн может способствовать пониманию механизмов ДСА и ее изменения при различных физиологических и патологических воздействиях. Например, у людей с трансплантированным сердцем наблюдается изменение фазовых соотношений между дыхательными экскурсиями и колебаниями сердечного ритма [25]. Таким образом, механический фактор, влияние которого мало, но все же присутствует в денервированном сердце, модулирует сердечный ритм с иными временными характеристиками, чем экстракардиальные нервные влияния.

Изменение положения тела по отношению к вектору силы тяжести также приводит к изменению разности фаз между дыханием и колебаниями различных показателей системной гемодинамики [41, 57]. Кроме того, при ортостазе изменяется синхронизация "дыхательных" колебаний АД и ЧСС по сравнению с положением лежа. С помощью кросс-спектрального анализа было показано, что переход в состояние ортостаза сопровождается изменением знака фазового сдвига между колебаниями систолического АД и *RR*-интервала с положительного на отрицательный, т.е. в положении лежа изменения *RR*-интервала предшествуют изменениям АД, а при ортостазе — напротив, следуют за ними [40].

Еще одним методом исследования колебаний АД и сердечного ритма является применение вейвлет-преобразования с использованием аналитических вейвлетов, например, комплексного вейвлета *Morse* [58]. Получающиеся вейвлет-трансформанты являются комплексными временными рядами, что позволяет исследовать амплитудные и фазовые соотношения исследуемых сигналов в различных частотных диапазонах. Мы использовали такой подход для анализа связи "дыхательных" колебаний ЧСС и среднего АД у человека в положении лежа и при ортостазе (65°). На рис. 2 показаны трехмерные представления гистограмм распределения $\Delta\phi$ — нормированной разности фаз ЧСС и АД; сечение трехмерной гистограммы плоскостью, параллельной плоскости *YZ*, отображает гистограмму распре-

деления $\Delta\phi$ колебаний АД и ЧСС на данной частоте. Чем уже гистограмма (менее размыто пятно на 3d представлении), тем выше степень синхронизации колебаний АД и ЧСС на данной частоте.

На графиках рис. 2 видны два ярких пятна: в низкочастотной области (около 0.1 Гц — частотная область барорефлекторных колебаний) и в частотном интервале от 0.2 до 0.3 Гц, который соответствует частоте дыхания испытуемых. При переходе из горизонтального положения в ортостаз разность фаз на барорефлекторной частоте остается неизменной. Однако на частоте дыхания разность фаз колебаний среднего АД и ЧСС при переходе в вертикальное положение заметно изменяется (уменьшается). Как было рассмотрено ранее, синхронизация колебаний АД и ЧСС на частоте дыхания обусловлена двумя механизмами: механическим воздействием плеврального давления на кровенаполнение камер сердца и торакальных сосудов и нервными влияниями на сердечный ритм (преимущественно парасимпатической природы) [43]. Если влияние нервного фактора проявляется с большей временной задержкой, чем механического, ослабление парасимпатических влияний на сердце должно сопровождаться уменьшением фазового сдвига между колебаниями среднего АД и ЧСС (рис. 2).

Таким образом, анализ фазовой синхронизации колебаний сердечного ритма и АД на частоте дыхания может обеспечить дополнительную

информацию о механизмах нервной регуляции работы сердца. Оценка информативности такого подхода для выявления нарушений регуляции сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях является предметом дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что временные характеристики многих регуляторных процессов зависят от функционального состояния организма [59, 60]. В связи с этим понимание фундаментальных механизмов возникновения колебаний гемодинамических показателей, в том числе ДСА, а также разработка новых методов их анализа могут обеспечить углубленную диагностику нарушений нервной регуляции сердца [61]. Оценка фазовых характеристик различных частотных составляющих динамики АД и сердечного ритма является перспективным подходом для выявления взаимосвязи и взаимовлияния гемодинамических показателей.

Следует отметить, что управление паттерном дыхательных движений может использоваться для немедикаментозной коррекции сердечной деятельности, включая вагусный контроль сердечного ритма [62]. Например, в последние годы изучается эффективность имитации ДСА с помощью кардиостимуляции в качестве вспомогательного метода коррекции сердечной недостаточности [63, 64]. Пока такой подход применяется

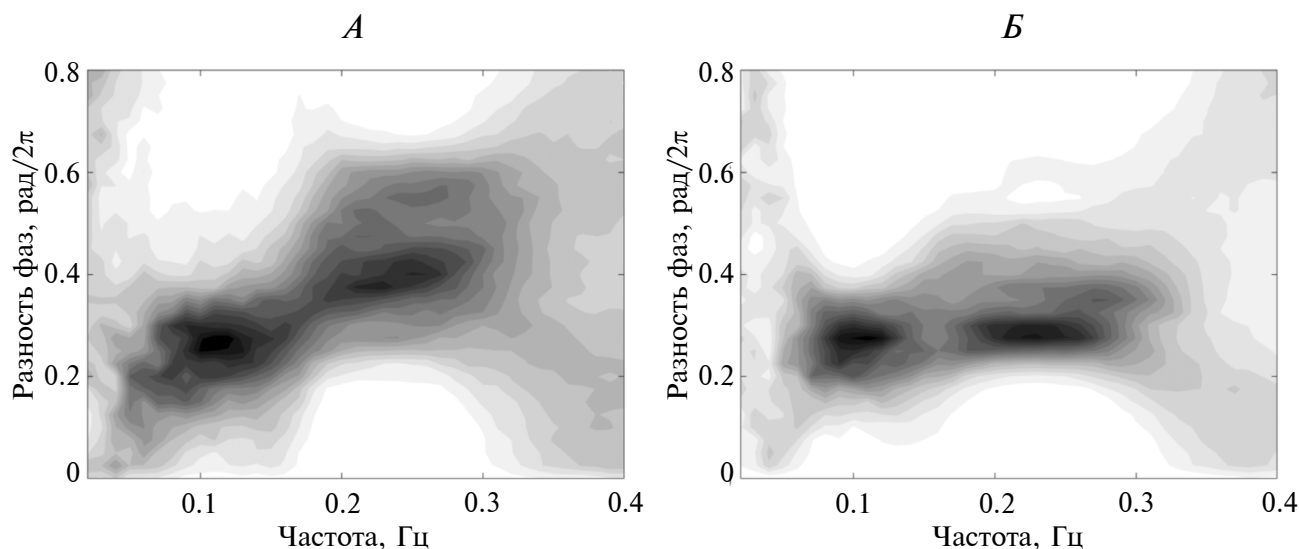


Рис. 2. Зависимость разности фаз колебаний среднего за цикл артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от частоты при горизонтальном положении тела (А) и при 65° ортостазе (Б).

На рисунке приведены трехмерные представления гистограмм распределения $\Delta\phi$ — нормированной разности фаз ЧСС и АД: по оси X отложена частота, по оси Y — значение разности фаз, а оттенками серого отображается вероятность обнаружения данного значения $\Delta\phi$ на данной частоте (возрастание от белого к черному). Приведены усредненные данные для группы из 8 здоровых молодых мужчин.

лишь в модельных экспериментах на животных, но можно надеяться, что со временем он придет и в клиническую практику.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 23-25-00293).

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. О.Л. Виноградова, А.С. Боровик, Р.Ю. Жедяев, О.С. Тарасова — разработали концепцию обзора, написали, прочитали и одобрили представленную версию текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L.* A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 1040.
2. *Barman S.M.* 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020. V. 318. № 2. P. R191.
3. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П. и др.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // *Вестник аритмологии.* 2003. Т. 24. С. 65.
4. *Schaefer J., Lohff B., Dittmer J.J.* Carl Ludwig's (1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's (1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: Translator's notes relating to the English translation of two seminal papers // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2014. V. 115. № 2–3. P. 154.
5. *Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R. et al.* Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: Implications for vagal-cardiac tone assessment in humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2804.
6. *Giardino N.D., Glenny R.W., Borson S., Chan L.* Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2003. V. 284. № 5. P. H1585.
7. *Sin P.Y.W., Webber M.R., Galletly D.C. et al.* Interactions between heart rate variability and pulmonary gas exchange efficiency in humans // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. № 7. P. 788.
8. *Ben-Tal A., Shamailov S.S., Paton J.F.R.* Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency // *J. Physiol.* 2012. V. 590. № 8. P. 1989.
9. *Elstad M., O'Callaghan E.L., Smith A.J. et al.* Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 315. № 1. P. H6.
10. *Convertino V.A.* Mechanisms of inspiration that modulate cardiovascular control: the other side of breathing // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019. V. 127. № 5. P. 1187.
11. *Slovut D.P., Wenstrom J.C., Moeckel R.B. et al.* Respiratory sinus dysrhythmia persists in transplanted human hearts following autonomic blockade // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998. V. 25. № 5. P. 322.
12. *Peyronnet R., Nerbonne J.M., Kohl P.* Cardiac mechano-gated ion channels and arrhythmias // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 2. P. 311.
13. *MacDonald E.A., Quinn T.A.* What keeps us ticking? Sinoatrial node mechano-sensitivity: the grandfather clock of cardiac rhythm // *Biophys. Rev.* 2021. V. 13. № 5. P. 707.
14. *Cooper P.J., Lei M., Cheng L.-X., Kohl P.* Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 89. № 5. P. 2099.
15. *Blinks J.R.* Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart // *Am. J. Physiol.* 1956. V. 186. № 2. P. 299.
16. *Armour J.A.* Potential clinical relevance of the "little brain" on the mammalian heart // *Exp. Physiol.* 2008. V. 93. № 2. P. 165.
17. *Kollai M., Koizumi K.* Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1979. V. 1. № 1. P. 33.
18. *Costa-Silva J.H., Zoccal D.B., Machado B.H.* Glutamatergic antagonism in the NTS decreases post-inspiratory drive and changes phrenic and sympathetic coupling during chemoreflex activation // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 4. P. 2095.
19. *Rodrigues K.L., Souza J.R., Bazilio D.S. et al.* Changes in the autonomic and respiratory patterns in mice submitted to short-term sustained hypoxia // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 3. P. 759.
20. *Eckberg D., Nerhed C., Wallin B.* Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man // *J. Physiol.* 1985. V. 365. P. 181.
21. *St. Croix C.M., Satoh M., Morgan B.J. et al.* Role of respiratory motor output in within-breath modulation of muscle sympathetic nerve activity in humans // *Circ. Res.* 1999. V. 85. № 5. P. 457.
22. *Badra L.J., Cooke W.H., Hoag J.B. et al.* Respiratory modulation of human autonomic rhythms // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2674.
23. *Ottaviani M.M., Wright L., Dawood T., Macefield V.G.* In vivo recordings from the human vagus nerve using ultrasound-guided microneurography // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 17. P. 3569.
24. *Patros M., Ottaviani M.M., Wright L. et al.* Quantification of cardiac and respiratory modulation of axonal activity in the human vagus nerve // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 13. P. 3113.
25. *Bernardi L., Keller F., Sanders M. et al.* Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 67. № 4. P. 1447.

26. Christensen A.H., Nygaard S., Rolid K. et al. Strong evidence for parasympathetic sinoatrial reinnervation after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant*. 2022. V. 41. № 7. P. 898.
27. Berger R.D., Saul J.P., Cohen R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response // *Am. J. Physiol*. 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H142.
28. Saul J.P., Berger R.D., Chen M.H., Cohen R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia // *Am. J. Physiol*. 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H153.
29. Saul J.P., Berger R.D., Albrecht P. et al. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation // *Am. J. Physiol*. 1991. V. 261. № 4. Pt. 2. P. H1231.
30. Japundzic N., Grichois M.L., Zitoun P. et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers // *J. Auton. Nerv. Syst*. 1990. V. 30. № 2. P. 91.
31. Голубинская В.О., Тарасова О.С., Боровик А.С., Родионов И.М. Роль парасимпатических кардиотропных влияний в стабилизации уровня артериального давления у крыс в норме и после десимпатизации // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16*. 1999. № 3. С. 13.
32. Negulyaev V.O., Tarasova O.S., Tarasova N.V. et al. Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss // *Physiol. Meas*. 2019. V. 40. № 5. P. 054003.
33. Clemson P.T., Hoag J.B., Cooke W.H. et al. Beyond the baroreflex: a new measure of autonomic regulation based on the time-frequency assessment of variability, phase coherence and couplings // *Front. Netw. Physiol*. 2022. V. 2. P. 891604.
34. Хаяутин В., Лукошкова Е. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ // *Вестник аритмологии*. 2002. № 26. С. 10.
35. MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A. Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: Insight from experimental models and findings from humans // *Front. Physiol*. 2020. V. 11. P. 170.
36. Mika D., Fischmeister R. Cyclic nucleotide signaling and pacemaker activity // *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 2021. V. 166. P. 29.
37. Elghozi J.L., Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation // *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2007. V. 21. № 4. P. 337.
38. Stauss H.M., Anderson E.A., Haynes W.G., Kregel K.C. Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans // *Am. J. Physiol*. 1998. V. 274. № 4. P. H1277.
39. Grisk O., Stauss H.M. Frequency modulation of mesenteric and renal vascular resistance // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2002. V. 282. № 5. P. R1468.
40. Taylor J.A., Eckberg D.L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans // *Circulation*. 1996. V. 93. № 8. P. 1527.
41. Elstad M., Toska K., Chon K.H. et al. Respiratory sinus arrhythmia: Opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans // *J. Physiol*. 2001. V. 536. Pt. 1. P. 251.
42. Baselli G., Cerutti S., Badilini F. et al. Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences // *Med. Biol. Eng. Comput*. 1994. V. 32. № 2. P. 143.
43. Malpas S.C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2002. V. 282. № 1. P. H6.
44. Malpas S.C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity // *Prog. Neurobiol*. 1998. V. 56. № 1. P. 65.
45. Cerutti C., Barres C., Paultre C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis // *Am. J. Physiol*. 1994. V. 266. № 5. Pt. 2. P. H1993.
46. Eckberg D.L., Cooke W.H., Diedrich A. et al. Respiratory modulation of human autonomic function on Earth // *J. Physiol*. 2016. V. 594. № 19. P. 5611.
47. Skytjoti M., Elstad M. Respiratory sinus arrhythmia is mainly driven by central feedforward mechanisms in healthy humans // *Front. Physiol*. 2022. V. 13. P. 768465.
48. Eckberg D.L. The human respiratory gate // *J. Physiol*. 2003. V. 548. Pt. 2. P. 339.
49. Rothlisberger B.W., Badra L.J., Hoag J.B. et al. Spontaneous “baroreflex sequences” occur as deterministic functions of breathing phase // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2003. V. 23. № 6. P. 307.
50. Taha B.H., Simon P.M., Dempsey J.A. et al. Respiratory sinus arrhythmia in humans: An obligatory role for vagal feedback from the lungs // *J. Appl. Physiol*. 1995. V. 78. № 2. P. 638.
51. Valipour A., Mayse M.L., Peterson A.D. et al. Respiratory sinus arrhythmia attenuation via targeted lung denervation in sheep and humans // *Respiration*. 2019. V. 98. № 5. P. 434.
52. Farmer D.G.S., Dutschmann M., Paton J.F.R. et al. Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia // *J. Physiol*. 2016. V. 594. № 24. P. 7249.
53. Menuet C., Connelly A.A., Bassi J.K. et al. PreBötzinger complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate // *Elife*. 2020. V. 9. P. e57288.
54. Barnett W.H., Baekey D.M., Paton J.F.R. et al. Heartbeats entrain breathing via baroreceptor-mediated modulation of expiratory activity // *Exp. Physiol*. 2021. V. 106. № 5. P. 1181.
55. Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al. Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // *Front. Physiol*. 2020. V. 11. P. 455.

56. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 496 с.
57. Kotani K., Takamasu K., Jimbo Y., Yamamoto Y. Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: Insight from respiratory-phase domain analysis // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 3. P. H1481.
58. Lilly J.M., Olhede S.C. Generalized Morse wavelets as a superfamily of analytic wavelets // *IEEE Trans. Signal Process.* 2012. V. 60. № 11. P. 6036.
59. Fukuoka Y., Nakagawa Y., Ogoh K. et al. Dynamics of the heart rate response to sinusoidal work in humans: influence of physical activity and age // *Clin. Sci. (Lond)*. 2002. V. 102. № 1. P. 31.
60. Тарасова О.С., Боровик А.С., Кузнецов С.Ю. и др. Динамика системных и локальных физиологических показателей при изменении интенсивности физической нагрузки // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 2. С. 70.
61. Miranda Hurtado M., Steinback C.D., Davenport M.H., Rodriguez-Fernandez M. Increased respiratory modulation of cardiovascular control reflects improved blood pressure regulation in pregnancy // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1070368.
62. Sevoz-Couche C., Laborde S. Heart rate variability and slow-paced breathing: when coherence meets resonance // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. V. 135. P. 104576.
63. Shanks J., Abukar Y., Lever N.A. et al. Reverse remodelling chronic heart failure by reinstating heart rate variability // *Basic Res. Cardiol.* 2022. V. 117. № 1. P. 4.
64. O'Callaghan E.L., Lataro R.M., Roloff E.L. et al. Enhancing respiratory sinus arrhythmia increases cardiac output in rats with left ventricular dysfunction // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 3. P. 455.
5. Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R. et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: Implications for vagal-cardiac tone assessment in humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2804.
6. Giardino N.D., Glenny R.W., Borson S., Chan L. Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2003. V. 284. № 5. P. H1585.
7. Sin P.Y.W., Webber M.R., Galletly D.C. et al. Interactions between heart rate variability and pulmonary gas exchange efficiency in humans // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. № 7. P. 788.
8. Ben-Tal A., Shamailov S.S., Paton J.F.R. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency // *J. Physiol.* 2012. V. 590. № 8. P. 1989.
9. Elstad M., O'Callaghan E.L., Smith A.J. et al. Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 315. № 1. P. H6.
10. Convertino V.A. Mechanisms of inspiration that modulate cardiovascular control: the other side of breathing // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019. V. 127. № 5. P. 1187.
11. Slovut D.P., Wenstrom J.C., Moeckel R.B. et al. Respiratory sinus dysrhythmia persists in transplanted human hearts following autonomic blockade // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998. V. 25. № 5. P. 322.
12. Peyronnet R., Nerbonne J.M., Kohl P. Cardiac mechano-gated ion channels and arrhythmias // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 2. P. 311.
13. MacDonald E.A., Quinn T.A. What keeps us ticking? Sinoatrial node mechano-sensitivity: the grandfather clock of cardiac rhythm // *Biophys. Rev.* 2021. V. 13. № 5. P. 707.
14. Cooper P.J., Lei M., Cheng L.-X., Kohl P. Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 89. № 5. P. 2099.
15. Blinks J.R. Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart // *Am. J. Physiol.* 1956. V. 186. № 2. P. 299.
16. Armour J.A. Potential clinical relevance of the "little brain" on the mammalian heart // *Exp. Physiol.* 2008. V. 93. № 2. P. 165.
17. Kollai M., Koizumi K. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1979. V. 1. № 1. P. 33.
18. Costa-Silva J.H., Zoccal D.B., Machado B.H. Glutamatergic antagonism in the NTS decreases post-inspiratory drive and changes phrenic and sympathetic coupling during chemoreflex activation // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 4. P. 2095.
19. Rodrigues K.L., Souza J.R., Bazilio D.S. et al. Changes in the autonomic and respiratory patterns in mice

REFERENCES

1. Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 1040.
2. Barman S.M. 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020. V. 318. № 2. P. R191.
3. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P. et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (part 1) // *Vestnik of Arrhythmology*. 2003. V. 24. P. 65.
4. Schaefer J., Lohff B., Dittmer J.J. Carl Ludwig's (1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's (1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: Translator's notes relating to the English translation of two seminal papers // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2014. V. 115. № 2–3. P. 154.

- submitted to short-term sustained hypoxia // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 3. P. 759.
20. *Eckberg D., Nerhed C., Wallin B.* Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man // *J. Physiol.* 1985. V. 365. P. 181.
 21. *St. Croix C.M., Satoh M., Morgan B.J. et al.* Role of respiratory motor output in within-breath modulation of muscle sympathetic nerve activity in humans // *Circ. Res.* 1999. V. 85. № 5. P. 457.
 22. *Badra L.J., Cooke W.H., Hoag J.B. et al.* Respiratory modulation of human autonomic rhythms // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2674.
 23. *Ottaviani M.M., Wright L., Dawood T., Macefield V.G.* In vivo recordings from the human vagus nerve using ultrasound-guided microneurography // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 17. P. 3569.
 24. *Patros M., Ottaviani M.M., Wright L. et al.* Quantification of cardiac and respiratory modulation of axonal activity in the human vagus nerve // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 13. P. 3113.
 25. *Bernardi L., Keller F., Sanders M. et al.* Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 67. № 4. P. 1447.
 26. *Christensen A.H., Nygaard S., Rolid K. et al.* Strong evidence for parasympathetic sinoatrial reinnervation after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2022. V. 41. № 7. P. 898.
 27. *Berger R.D., Saul J.P., Cohen R.J.* Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H142.
 28. *Saul J.P., Berger R.D., Chen M.H., Cohen R.J.* Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H153.
 29. *Saul J.P., Berger R.D., Albrecht P. et al.* Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 261. № 4. Pt. 2. P. H1231.
 30. *Japundzic N., Grichois M.L., Zitoun P. et al.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1990. V. 30. № 2. P. 91.
 31. *Golubinskaya V.O., Tarasova O.S., Borovik A.S., Rodionov I.M.* [The role of parasympathetic cardiotropic influences in stabilizing blood pressure levels in rats under normal conditions and after sympathectomy] // *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 1999. № 3. P. 13.
 32. *Negulyaev V.O., Tarasova O.S., Tarasova N.V. et al.* Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss // *Physiol. Meas.* 2019. V. 40. № 5. P. 054003.
 33. *Clemson P.T., Hoag J.B., Cooke W.H. et al.* Beyond the baroreflex: a new measure of autonomic regulation based on the time-frequency assessment of variability, phase coherence and couplings // *Front. Netw. Physiol.* 2022. V. 2. P. 891604.
 34. *Khayutin V.M., Lukoshkova E.V.* Heart rate oscillations: spectral analysis // *Vestnik of Aritmologii.* 2002. № 26. P. 10.
 35. *MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A.* Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: Insight from experimental models and findings from humans // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 170.
 36. *Mika D., Fischmeister R.* Cyclic nucleotide signaling and pacemaker activity // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021. V. 166. P. 29.
 37. *Elghozi J.L., Julien C.* Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007. V. 21. № 4. P. 337.
 38. *Stauss H.M., Anderson E.A., Haynes W.G., Kregel K.C.* Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 4. P. H1277.
 39. *Grisk O., Stauss H.M.* Frequency modulation of mesenteric and renal vascular resistance // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. № 5. P. R1468.
 40. *Taylor J.A., Eckberg D.L.* Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans // *Circulation.* 1996. V. 93. № 8. P. 1527.
 41. *Elstad M., Toska K., Chon K.H. et al.* Respiratory sinus arrhythmia: Opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans // *J. Physiol.* 2001. V. 536. Pt. 1. P. 251.
 42. *Baselli G., Cerutti S., Badilini F. et al.* Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1994. V. 32. № 2. P. 143.
 43. *Malpas S.C.* Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 282. № 1. P. H6.
 44. *Malpas S.C.* The rhythmicity of sympathetic nerve activity // *Prog. Neurobiol.* 1998. V. 56. № 1. P. 65.
 45. *Cerutti C., Barres C., Paultre C.* Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis // *Am. J. Physiol.* 1994. V. 266. № 5. Pt. 2. P. H1993.
 46. *Eckberg D.L., Cooke W.H., Diedrich A. et al.* Respiratory modulation of human autonomic function on Earth // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 19. P. 5611.
 47. *Skytjoti M., Elstad M.* Respiratory sinus arrhythmia is mainly driven by central feedforward mechanisms in healthy humans // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 768465.
 48. *Eckberg D.L.* The human respiratory gate // *J. Physiol.* 2003. V. 548. Pt 2. P. 339.
 49. *Rothlisberger B.W., Badra L.J., Hoag J.B. et al.* Spontaneous “baroreflex sequences” occur as deterministic functions of breathing phase // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2003. V. 23. № 6. P. 307.

50. Taha B.H., Simon P.M., Dempsey J.A. et al. Respiratory sinus arrhythmia in humans: An obligatory role for vagal feedback from the lungs // *J. Appl. Physiol.* 1995. V. 78. № 2. P. 638.
51. Valipour A., Mayse M.L., Peterson A.D. et al. Respiratory sinus arrhythmia attenuation via targeted lung denervation in sheep and humans // *Respiration.* 2019. V. 98. № 5. P. 434.
52. Farmer D.G.S., Dutschmann M., Paton J.F.R. et al. Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 24. P. 7249.
53. Menuet C., Connelly A.A., Bassi J.K. et al. PreBötzinger complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate // *Elife.* 2020. V. 9. P. e57288.
54. Barnett W.H., Baekey D.M., Paton J.F.R. et al. Heartbeats entrain breathing via baroreceptor-mediated modulation of expiratory activity // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 5. P. 1181.
55. Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al. Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 455.
56. Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. [Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences]. Cambridge, 2002. 411 p.
57. Kotani K., Takamasu K., Jimbo Y., Yamamoto Y. Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: Insight from respiratory-phase domain analysis // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 3. P. H1481.
58. Lilly J.M., Olhede S.C. Generalized Morse wavelets as a superfamily of analytic wavelets // *IEEE Trans. Signal Process.* 2012. V. 60. № 11. P. 6036.
59. Fukuoka Y., Nakagawa Y., Ogoh K. et al. Dynamics of the heart rate response to sinusoidal work in humans: influence of physical activity and age // *Clin. Sci. (Lond).* 2002. V. 102. № 1. P. 31.
60. Tarasova O.S., Borovik A.S., Kuznetsov S.Yu. et al. The pattern of changes in physiological parameters in the course of changes in physical exercise intensity // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 2. P. 171.
61. Miranda Hurtado M., Steinback C.D., Davenport M.H., Rodriguez-Fernandez M. Increased respiratory modulation of cardiovascular control reflects improved blood pressure regulation in pregnancy // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1070368.
62. Sevoz-Couche C., Laborde S. Heart rate variability and slow-paced breathing: when coherence meets resonance // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. V. 135. P. 104576.
63. Shanks J., Abukar Y., Lever N.A. et al. Reverse remodelling chronic heart failure by reinstating heart rate variability // *Basic Res. Cardiol.* 2022. V. 117. № 1. P. 4.
64. O'Callaghan E.L., Lataro R.M., Roloff E.L. et al. Enhancing respiratory sinus arrhythmia increases cardiac output in rats with left ventricular dysfunction // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 3. P. 455.

Respiratory Sinus Arrhythmia: Physiological Mechanisms and Relationship with Systemic Blood Pressure Fluctuations

O. L. Vinogradova^{a,*}, A. S. Borovik^a, R. Yu. Zhedyaev^a, O. S. Tarasova^{a,b}

^a*Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

*E-mail: microgravity@mail.ru

Respiratory sinus arrhythmia (RSA) reflects the functioning of the nervous heart control, predominantly of a parasympathetic nature. The study of RSA mechanisms helps to reveal the physiological patterns of regulation of cardiac activity, and the development of new approaches to its assessment is an urgent medical task. This review will examine experimental approaches that have contributed to the development of modern ideas about autonomic nervous system role in the formation of RSA, as well as the connection between RSA and frequency-matched fluctuations in systemic blood pressure. In addition, we will consider new data on the phase relationships of fluctuations in heart rate and blood pressure in the frequency range of respiratory waves, obtained using wavelet analysis of these physiological signals.

Keywords: heart rate variability, blood pressure variability, frequency transfer function, phase relationships, cross-spectral analysis, wavelet analysis.

УДК 796.92:577.115.3:577.121.9

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПОВЫШЕНИИ АЭРОБНОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ: ОБЗОР И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

© 2024 г. А. Ю. Людина¹ *, Е. А. Бушманова¹, Е. Р. Бойко¹

¹Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, Сыктывкар, Россия

*E-mail: salu_06@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.03.2023 г.

После доработки 08.11.2023 г.

Принята к публикации 24.11.2023 г.

Процесс окисления жирных кислот (ЖК) является вторым по значимости, после утилизации углеводов, источником энергии в организме человека и активно используется преимущественно для аэробного энергообеспечения скелетных и сердечной мышц. В обзоре представлены современные данные о влиянии физической нагрузки (ФН) разной интенсивности на показатели липидного обмена, профиль ЖК крови и скорость их окисления. Метаболизм ЖК в большей степени определяется интенсивностью ФН, а также характером питания спортсменов. Мобилизация и окисление ЖК возрастает с увеличением длительности и мощности нагрузки, а также в условиях низкой температуры окружающей среды, когда липиды используются как в целях энергообеспечения, так и терморегуляции. К наиболее лабильным, по отношению к ФН, относят насыщенные и эссенциальные ЖК. Перспективным направлением для дальнейших исследований может стать изучение показателя скорости окисления жиров — как нового маркера аэробной работоспособности (АР), так как в литературе практически отсутствуют данные о вкладе разных классов ЖК в обеспечение АР, особенно у высококвалифицированных спортсменов. Кроме того, все еще нет четкого представления, каким образом лимитируется и регулируется окисление ЖК в скелетных мышцах при нагрузках высокой интенсивности, недостаточно освещены механизмы транспорта и утилизации разных классов ЖК в зависимости от характера питания и уровня тренированности организма. Такие данные позволят проводить более информативный мониторинг функционального состояния спортсменов и выстраивать тренировочный процесс адекватно аэробным нагрузкам.

Ключевые слова: жирные кислоты, скорость окисления жиров, аэробная работоспособность, физическая нагрузка, лыжники-гонщики.

DOI: 10.31857/S0131164624030095, **EDN:** BUCGZJ

Проблема повышения адаптационных резервов организма к физической нагрузке (ФН) и сохранения "пика формы" высококвалифицированных спортсменов на разных этапах спортивной подготовки сохраняет свою актуальность. Известно, что аэробная мощность имеет решающее значение в спорте высших достижений и для лыжного спорта, в частности [1–3]. Для достижения высоких спортивных результатов необходима исключительно эффективная работа кислород-транспортной системы и способность скелетных мышц к окислению жиров и углеводов, которые имеют первостепенное значение в энергообеспечении организма спортсменов [1, 4–7].

Исследования, выполненные в 1960-х гг., продемонстрировали решающую роль гликогена в развитии выносливости [8, 9]. При субмаксимальных (аэробных) нагрузках одним из главных

механизмов утомления является расходование мышечного гликогена. В отличие от аккумулированного жира в организме, общие запасы эндогенного гликогена ограничены примерным количеством в 103 Моль аденозинтрифосфата (АТФ) и могут быть истощены в первые 30–90 мин интенсивных нагрузок или на марафоне продолжительностью более 2 ч [8]. В целом, способы увеличения запасов гликогена достаточно хорошо изучены [10], в то время как стратегии окисления жиров, как наиболее энергоемких молекул, получили высокий интерес со стороны ученых, тренеров и спортсменов только лишь в последнее время [6, 7, 11–15].

Данные мировой научной литературы [7, 12, 16] и собственные исследования, выполненные на лыжниках — членах сборных команд Республики Коми и РФ [14, 17, 18], свидетельствуют

о том, что аэробная тренированность в видах спорта на выносливость связана в значительной степени с повышенной утилизацией жирных кислот (ЖК) в организме. Тем не менее, в литературе практически отсутствуют данные о вкладе разных классов ЖК в обеспечение аэробной работоспособности (АР) высококвалифицированных спортсменов.

Влияние физической нагрузки и формирование выносливости на показатели липидного обмена

Интерес исследователей к изучению характера влияния ФН на особенности липидного обмена у спортсменов различной специализации и разного уровня тренированности обусловлен тем, что субмаксимальные (аэробные) нагрузки приводят к повышенной зависимости организма от окисления внутримышечных липидных источников [16, 19, 20]. Повышенный энергозапрос, вызванный ФН, реализуется через согласованную работу регуляторных систем и механизмов. Максимальное использование липидов и ЖК во время ФН складывается из нескольких регуляторных механизмов: транспорт ЖК в ткани, внутриклеточная доставка липидов и митохондриальное окисление. В ответ на острую ФН, скоординированная активация симпатической нервной системы обеспечивает доставку липидов к мышцам, включая их мобилизацию из жировой ткани, кишечника, печени и внутримышечных резервов [19, 20].

Развитие АР при интенсивных нагрузках на выносливость вызывает у спортсменов, в первую очередь, как мобилизацию липидов, так и активацию липолиза и соответственно усиление метаболизма определенного класса ЖК, который обеспечивает энергией при длительных нагрузках [17, 21–23], что может выражаться в увеличении липопротеидов высокой плотности и более низком атерогенном индексе [24]. Показано, что при умеренной ФН в плазме крови повышается концентрация неэтерифицированных ЖК и остается на том же уровне в течение трех часов в период восстановления как у спортсменов, так и нетренированных лиц, вне зависимости от пола [25, 26]. Повышение уровня неэтерифицированных ЖК в крови при длительных нагрузках может вызывать повышение активности фермента пируватдегидрогеназы, что, как считается, вносит вклад в повышение скорости окисления ЖК через наработку молекул ацетил-КоА [5]. Также, 5'АМФ-активируемая протеинкиназа может оставаться активной в течение, по меньшей мере, 30–60 мин после тренировки [20], что также активирует окисление ЖК.

Скелетные мышцы являются основным потребителем липидов во время нагрузки и сразу после завершения тренировки [27]. Сердечная мышца

как в покое, так и во время тренировок, способна к окислению углеводов и ЖК, но с ростом интенсивности нагрузки доля углеводов в энергообеспечении может увеличиться до 60–90%. Кроме того, сердечная мышца может также использовать лактат крови в качестве субстрата для выработки энергии в ходе реакций глюконеогенеза [1].

Исследования спортсменов вне нагрузки выявили высокую прямую связь показателей общих липидов, триглицеридов (ТГ) и холестерина в крови с жировой массой, с массой тела и индексом массы тела [28]. Динамика уровня общих липидов в плазме крови у лыжников в тренировочном годичном макроцикле аналогична изменениям содержания жира в организме: повышение их уровня приходится на сентябрь относительно июня и далее отмечается снижение показателей к январю. У более квалифицированных спортсменов (мастера спорта по сравнению с кандидатами в мастера спорта) общая сумма липидов в крови выше, а жировая масса в организме ниже, что свидетельствует о повышенной утилизации жира в случае более высокой АР организма [18]. Избыток жировой массы коррелирует с более медленным уровнем окисления ЖК, а также с ограниченной способностью утилизировать кислород и соответственно низкой выносливостью [2].

Сложность энергетического ответа во время ФН вытекает из взаимодействия широкого диапазона переменных, таких как степень тяжести климатических и сезонных условий (температуры, ветра и влажности), интенсивность нагрузки и ее продолжительность, особенности питания. Холодовое воздействие на организм человека модулирует использование углеводов и жиров как в покое, так и во время ФН [22, 29]. Действие холода активирует симпатoadреналовую систему, влияя через β -адренергические рецепторы на липолитическую активность [22]. Так, бег и ходьба в климатической камере при разных температурных условиях — при 0°C или 22°C в течение 60 мин, в режиме 50 или 70% от максимального потребления кислорода (МПК), в более холодных условиях вызывает снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), более высокое окисление жиров, увеличивая их вклад в общее энергообеспечение организма, несмотря на отсутствие значимых изменений в концентрациях неэтерифицированных ЖК, глицерина и катехоламинов в крови. Это несоответствие может свидетельствовать о большей зависимости энергообеспечения субмаксимальных (аэробных) нагрузок в холодных условиях от внутримышечных источников энергии, таких как ТГ и прочих производных ЖК [22, 29].

Развитие выносливости, как показало исследование, включавшее 60-минутный цикл аэробных нагрузок 5 дней в неделю, тесно связано

с увеличением количества и размера митохондрий в скелетных мышцах [16]. Это сопровождается увеличением активности митохондриальных окислительных ферментов как цикла трикарбоновых кислот (цитратсинтаза), так и ферментов β -окисления ЖК (гидроксиацетил-КоА-дегидрогеназа). Более того, авторы обнаружили большую долю ТГ в непосредственной близости от митохондрий, что связано с окислением жира в период тренировки. Эта структурно-функциональная взаимосвязь может отражать вклад жиров в высокую работоспособность и развитие выносливости у спортсменов [16].

Таким образом, ФН тесно связана с комплексом внутриклеточных изменений, направленных на повышенную утилизацию жира: содержание внутримышечных ТГ и их положение в клетке, увеличение активности митохондриальных ферментов и количества транспортеров ЖК, увеличение содержания и размера митохондрий в скелетных мышцах. Вклад липидов в обеспечение АР высокий, а доля их участия зависит в основном от интенсивности и длительности нагрузки.

Профиль жирных кислот при физических нагрузках разной интенсивности

В последние десятилетия в научных исследованиях существенное внимание уделяется анализу спектра различных ЖК крови как важных биомаркеров функционального состояния организма [30, 31]. Работоспособность высокотренированного спортсмена обеспечивается сложным механизмом нейроэндокринной регуляции, особую роль в которой играют ЖК и их производные — липиды. Известно, что ЖК реализуют самые разнообразные функции, участвуя в энергетических и обменных процессах организма, являются незаменимым компонентом клеточных мембран в форме фосфолипидов, а также субстратом для синтеза ряда высокоактивных эйкозаноидов [30, 32, 33].

Во время ФН пополнение пула ЖК, в качестве энергетического субстрата, происходит из разных источников: ЖК, транспортируемых в свободном либо связанном виде с альбумином, из ТГ в составе липопротеинов очень низкой плотности, а также при липолизе ТГ мышечных клеток [11]. Аэробная тренированность при интенсивных нагрузках на выносливость вызывает как активацию липолиза и мобилизацию липидов, так и увеличение их окисления [1, 24].

В целом долгосрочные тренировки на выносливость сопровождаются не только увеличением окисления ЖК, но и модификацией профиля ЖК в крови и состава фосфолипидов и ТГ мембран мышечных клеток [21, 24, 25, 33]. Профиль ЖК скелетных мышц различался у тренирован-

ных (6 нед. регулярных нагрузок низкой интенсивности) и нетренированных мужчин при схожем составе пищевых жиров. Фосфолипиды скелетных мышц в группе тренированных юношей, по сравнению с нетренированными, содержат более низкие пропорции пальмитиновой кислоты (C16:0), более низкий индекс $n6/n3$, при этом сумма $n-3$ полиненасыщенных жирных кислот ($n-3$ ПНЖК), а также уровни олеиновой (C18:1 $n9$), докозагексаеновой (C22:6 $n3$), стеариновой (C18:0) кислот выше по сравнению с юношами из группы контроля. В группе тренированных мужчин также выявлена меньшая доля пальмитиновой кислоты (C16:0) в ТГ скелетных мышц независимо от типа мышечного волокна. Предполагается, что это является прямым следствием изменения метаболизма ЖК из-за более высокого уровня физической активности [21]. Так, субмаксимальная (аэробная) ФН сопровождалась увеличением доли мононенасыщенной олеиновой кислоты (C18:1 $n9$), снижением уровня насыщенных пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) ЖК в сыворотке крови к концу нагрузки [25].

Жирные кислоты в организме могут метаболизироваться путем десатурации (введения двойной связи в молекулу насыщенной ЖК) и/или элонгации (удлинения цепи до более длинных и более ненасыщенных жирных кислот). Более высокий коэффициент C18:1 $n9$ /C16:0 в ходе тренировок может являться следствием увеличения активности фермента $\Delta-9$ десатуразы [4], в тоже время с изменением активности элонгазы связывают более высокое отношение C18:0/C16:0 в мышечных фосфолипидах [21]. Вклад разных классов ЖК в энергообеспечение ФН зависит не только от характера питания, но и от интенсивности нагрузки [25, 33, 34]. Так, при максимальной мощности, в условиях анаэробной нагрузки, соответствующей 95–97% от МПК, происходит переключение метаболизма с насыщенных длинноцепочечных на среднецепочечные ЖК, не требующих дополнительных переносчиков (например, карнитин) для доставки в митохондрии [17]. Показано участие главных короткоцепочечных ЖК (ацетат, пропионат и бутират) в регулировании максимального использования энергетических субстратов при ФН (в основном в печени и жировой ткани) в видах спорта на выносливость [35].

Установлена важная роль эссенциальных $n-3$ ПНЖК в оптимизации физической работоспособности [14, 36–38], а именно в улучшении нервно-мышечной функции спортсменов, увеличении скорости окисления жира, снижении воспаления, в стимулировании секреции и метаболизма андрогенов и в целом в энергообеспечении аэробной мощности организма (рис. 1). При этом следует отметить, что даже при достаточном потреблении $n-3$ ПНЖК с пищей, на примере лыж-

ников-гонщиков, в плазме крови у большинства обследуемых обнаружен фоновый дефицит *n*-3 ПНЖК. Показано, что доля эссенциальной альфа-линоленовой кислоты (α -ЛНК) в плазме крови у лыжников-гонщиков ниже нормы в 2.2 раза при адекватном потреблении ее с пищей [23].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что профиль ЖК плазмы крови, а также в составе ТГ и фосфолипидов мембран мышечных клеток при ФН претерпевает модификацию, выражающуюся в снижении доли насыщенных ЖК и повышении индекса *n*6/*n*3. Тем не менее, ряд авторов подчеркивает, что сложно вычлнить эффекты ФН на состав ЖК ткани и липидов крови у людей, поскольку невозможно полностью исключить фактор питания у спортсменов, находящихся на индивидуальной подготовке.

Скорость окисления жиров — как маркер аэробной работоспособности

Считается, что уровень жировой массы человека, являясь одним из маркеров высокой физической работоспособности, отрицательно коррелирует с аэробной производительностью [2].

Увеличение жирового компонента косвенно указывает на снижение активности процессов липолиза, что ведет к снижению работоспособности и низкой готовности организма к выполнению интенсивной и высокообъемной тренировочной работы. Но, в то же время истощение жировой массы свидетельствует о перетренированности спортсмена [39].

Спортсмен во время аэробной работы получает относительно больше энергии за счет окисления жиров и соответственно меньше за счет окисления углеводов по сравнению с нетренированными лицами. Такой субстратный энергетический сдвиг в сторону преимущественного использования жиров может быть обозначен как “жировой сдвиг” (или активизация метаболизма липидов), который позволяет элитным спортсменам более экономно расходовать мышечный гликоген и тем самым отодвигать момент его истощения, повышая продолжительность выполнения нагрузки и развивая выносливость [1, 7, 40]. Усиленное использование ЖК уменьшает потребление глюкозы рабочими мышцами и благодаря этому защищает спортсмена от развития гипогликемии, лимитирующей работоспособность [12]. Работы последних лет свидетельствуют о том, что пока-



Рис. 1. Роль эссенциальных *n*-3 полиненасыщенных жирных кислот в оптимизации физической работоспособности. ДГК — докозагексаеновая кислота, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота, СРБ — С-реактивный белок, TNF α — фактор некроза опухоли α .

затель максимального окисления жиров (рис. 2) во время ФН считается биологическим маркером метаболического здоровья и аэробной работоспособности [12, 15, 41, 42].

Установлено, что способы коррекции метаболизма, направленные на снижение распада гликогена при ФН, могут потенциально увеличивать выносливость [43]. В связи с этим, была сформулирована гипотеза, согласно которой любой метод увеличения скорости окисления жиров (СОЖ) может сэкономить потребление гликогена и, в свою очередь, повысить выносливость [12]. В литературе предложен новый термин — "метаболическая гибкость" — способность переключаться между окислением липидов и углеводов в скелетных мышцах в зависимости от потребности в энергии и доступности субстрата при ФН. Показано, что у элитных спортсменов, тренирующих выносливость, хорошо выражен мышечный митохондриальный ретикулум, что и обуславливает "метаболическую гибкость" организма [40, 44, 45]. Косвенными методами оценки метаболической гибкости, работы митохондрий и окислительной способности организма во время ФН являются измерение концентрации лактата в крови и показатель СОЖ [45].

Использование того или иного субстрата в качестве источника энергии зависит от питания, содержания гликогена в мышцах, интенсивности и продолжительности ФН, уровня подготовки [6, 7, 13, 41]. Ответственно показатель СОЖ меняется в зависимости от вида спорта, степени тренированности спортсмена, доли жировой массы, уровня сытости, возраста и пола [6, 11, 18]. Например, во время голодания ЖК являются основным топливом для скелетных мышц [21]. Однако, в послеобеденном состоянии гликемии (ситуация, когда инсулин в крови повышен), происходит замена окисления жиров преимущественно на окисление углеводов

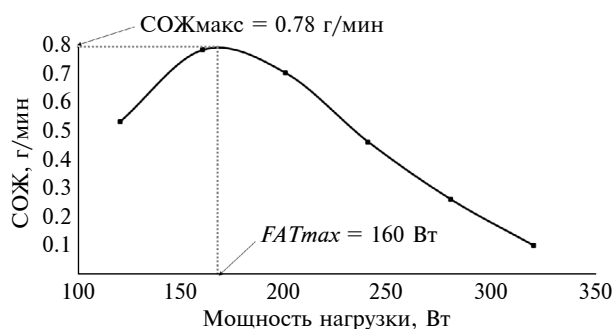


Рис. 2. Иллюстрация окисления жира в зависимости от интенсивности физической нагрузки во время велоэргометрического тестирования (*Oxycon Pro*). СОЖ — скорость окисления жиров, *FATmax* — мощность нагрузки (в Вт), при которой наблюдается СОЖмакс (максимальная скорость окисления жиров).

(в форме глюкозы) [13]. Тем не менее, значимая доля в метаболизме жиров зависит и от других факторов (особенности питания, вид нагрузки, температура, и др.), которые чаще всего не принимаются во внимание и мало изучены [12, 42].

Согласно нашим результатам, СОЖ у высококвалифицированных лыжников-гонщиков спортивной сборной Республики Коми (мастера спорта) в покое составила 0.17 ± 0.05 г/мин, у кандидатов в мастера спорта — 0.14 ± 0.07 г/мин. Максимальное окисление жиров у кандидатов в мастера спорта составило 0.53 г/мин и наблюдалось в среднем при 40% от МПК, соответствуя средней АР. Средний показатель пикового окисления жира в группе мастеров спорта составил 0.77 ± 0.16 г/мин, варьируя среди обследуемых от 0.45 до 0.93 г/мин [46]. При этом максимальная СОЖ наблюдалась в диапазоне 40–60% от МПК, что сопоставимо с данными по окислению жиров среди спортсменов циклических видов спорта [6, 7]. Лыжники-гонщики мастера спорта, по сравнению с кандидатами в мастера спорта, показывали более высокую пиковую СОЖ и более длительное поддержание этой скорости в ходе нагрузки, что говорит в пользу их более высокой АР.

При ФН увеличение интенсивности работы приводит к росту потребления кислорода, что, в свою очередь, связано с активацией окисления углеводов, ЖК, а иногда углеродных остовов аминокислот в митохондриях [1, 47]. Когда мощность внешней работы превышает возможности аэробного механизма энергообеспечения, то начинают использоваться анаэробные источники энергообеспечения, активируется анаэробный гликолиз, что ведет к накоплению лактата и ионов водорода, и алактатный (креатинфосфатный) механизм энергообеспечения [47]. Поэтому для нагрузок максимальной аэробной мощности утомление, прежде всего, связано с ограничением работы кислородтранспортной системы и недостаточного снабжения мышц кислородом [47, 48].

Известно, что во время ФН углеводы и ЖК являются основными энергетическими субстратами в мышцах (рис. 3), причем их относительный вклад к общему расходу энергии в первую очередь зависит от изменений интенсивности ФН [14, 22]. Так, в условиях покоя, соответствующим примерно 25% от МПК, основную роль в поставке ЖК в мышечные клетки играет периферический липолиз. Из углеводов окисляется лишь глюкоза, а роль внутримышечных ТГ как источника энергии незначительна. При тренировках низкой интенсивности (до 40% от МПК) липиды являются преобладающим топливом, и с увеличением интенсивности нагрузки организм в большей степени расходует углеводы. Максимальное окисление жиров достигает максимума при субмаксимальных (аэробных) нагрузках (45–65%

от МПК), после чего баланс в предпочтении утилизации субстратов смещается в сторону окисления углеводов. Этот момент проиллюстрирован в концепции кроссовера [13, 49] и подтвержден в исследованиях по измерению использования энергетических субстратов во время тренировки через дыхательный коэффициент [7]. При субмаксимальных (аэробных) ФН (65% от МПК) периферический липолиз и липолиз внутримышечных ТГ бывают в равной степени и в целом окисление жиров максимально, в среднем показано увеличение окисления ЖК в 5–10 раз при нагрузке низкой и умеренной интенсивности, относительно уровня покоя [26].

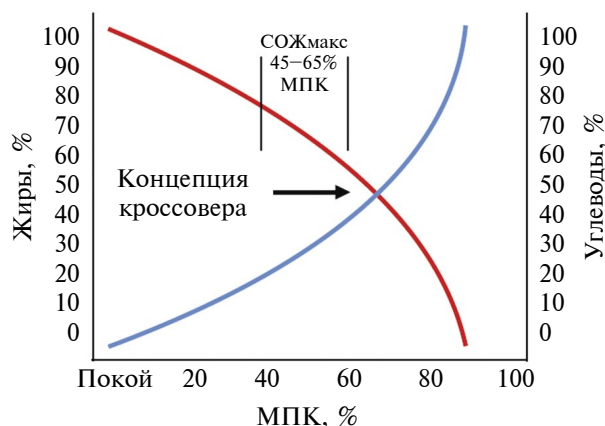


Рис. 3. Концепция кроссовера (адаптировано из [13]). Относительный (в %) вклад жиров уменьшается по мере возрастания интенсивности нагрузки с соответствующим увеличением относительного (в %) вклада углеводов. Точка пересечения описывает момент, когда окисление углеводов преобладает над окислением жиров. СОЖмакс — максимальное окисление жиров, МПК — максимальное потребление кислорода.

Действительно, в большей степени жиры окисляются при ФН низкой и умеренной интенсивности, а Угл окисляются в основном при высокой, однако вклад окисления жиров в общий расход энергии во время ФН при МПК выше 85% обычно игнорируется [12, 50]. При дальнейшем увеличении интенсивности физической активности до 85% от МПК окисление жиров уменьшается [51]. Несмотря на высокий уровень расхода энергии во время тренировок высокой интенсивности, происходит торможение скорости окисления ЖК. Этот факт известен на протяжении многих лет, тем не менее, механизмы, лежащие в основе этого явления, до сих пор до конца не выяснены (рис. 4). В литературе обсуждается роль различных липид-связывающих белков в трансмембранном и цитозольном транспорте липидов, молекулярные механизмы, участвующие в распаде внутримышечных ТГ во время ФН [51]. При длительных нагрузках наблюдается повышенная доступность незатерифицированных ЖК в крови, что может увеличивать образование никотинамидадениндинуклеотида в восстановленной форме (NADH) и компенсировать уменьшение энергетического заряда клеток, приводя к снижению гликогенолиза и активации пируватдегидрогеназного комплекса [5]. Одно из возможных объяснений — высокая скорость гликолиза при интенсивных нагрузках и в результате избыточное производство ацетил-КоА, который связывает свободный карнитин с образованием ацетилкарнитина [51, 52]. Это приводит к снижению доступности свободного карнитина и может снижать активность карнитин-пальмитоил-трансферазы и, соответственно, транспорт длинноцепочечных ЖК в митохондрии [51]. Таким образом, считается, что карнитин является основным прямым регулятором окисления ЖК при нагрузках умеренной и интенсивной мощности [26, 51] и, тем не менее, остается вопрос, какие именно ЖК взаимодействуют с карнитином.

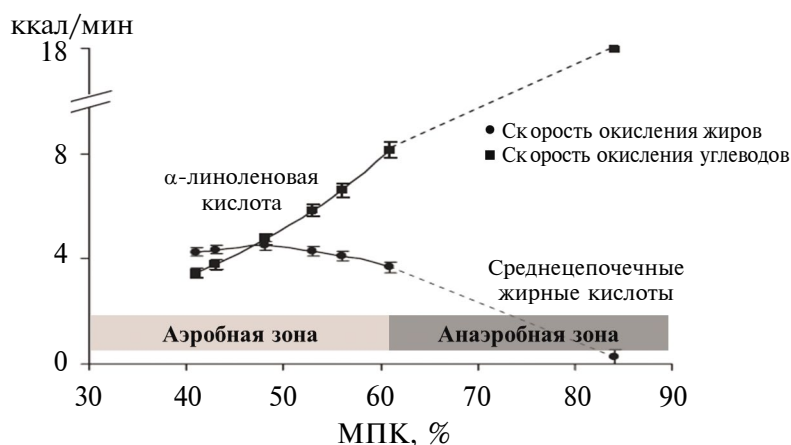


Рис. 4. Расход микронутриентов при физической нагрузке. Обозначения см. рис. 3.

В исследованиях с использованием непрямой калориметрии было показано, что при повышении интенсивности ФН активизируется анаэробная энергетическая и бикарбонатная буферная системы, наблюдается дополнительная продукция CO_2 , что может вызывать завышенную оценку вклада углеводов и недооценку вклада жиров [50], тем самым актуализируя дальнейшее изучение степени участия макронутриентов в ФН разной интенсивности.

По данным литературы, гипотеза, связывающая СОЖ и АР при длительной нагрузке, когда доступность Угл снижается (>2 ч), вызывает интерес [12]. Если у человека широко используется окисление жиров во время длительной ФН, то потребность в использовании эндогенных Угл снижается, и, следовательно, истощение мышечного гликогена, формирующего усталость, не происходит [12, 13]. Связь СОЖ с показателями выносливости (время тестирования, ПК ПАНО, МПК) так же отражена в других исследованиях. Так, недавнее исследование 64 спортсменов выявило корреляцию между СОЖ_{макс} и временем выступления на соревнованиях [53]. Наши исследования также показывают корреляционную связь СОЖ и других показателей энергообмена спортсменов со временем контрольного забега или временем, затраченным в тесте "до отказа" [54]. Кроме того, показана высокая корреляция между параметром максимальной СОЖ или *FATmax* и аэробным порогом [41] и показателями потребления кислорода на пороге анаэробного обмена (ПК ПАНО); ватт-пульс на ПАНО и МПК, что свидетельствует о диагностической значимости определения АР через показатель СОЖ [18]. Тем не менее, ассоциация СОЖ и физической работоспособности изучена не полностью, в частности, открытым остается вопрос о том, какие пищевые ЖК оказывают влияние на показатель СОЖ и АР в целом.

Изучение метаболизма высококвалифицированных бегунов на длинные дистанции показало, что спортсмены, придерживающиеся кетогенной диеты (повышена утилизация ЖК в организме), показывают низкую скорость гликогенолиза во время ФН по сравнению со спортсменами, находящимися на углеводной диете [12, 55]. Поэтому перспективным направлением для дальнейших исследований может стать взаимосвязь СОЖ с использованием эндогенных углеводов в скелетных мышцах и гликогенолиза при длительных нагрузках у высококвалифицированных спортсменов. Такие данные позволят проводить мониторинг за функциональным состоянием спортсменов и позволять строить тренировочный процесс для улучшения выносливости [56].

В целом, в литературе практически отсутствуют данные о вкладе разных классов ЖК в обеспечение АР высококвалифицированных спортсме-

нов. Кроме того, в литературе все еще нет полного понимания, как лимитируется и регулируется окисление ЖК в скелетных мышцах при нагрузках высокой интенсивности, недостаточно освещены механизмы транспорта и утилизации индивидуальных ЖК при адаптации к воздействию ФН в зависимости от рациона питания и уровня тренированности организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жиры являются важным энергетическим субстратом при субмаксимальных и максимальных нагрузках в видах спорта на выносливость. Появляются новые работы, рассматривающие возможные преимущества использования жиров, например, через показатель СОЖ, в качестве нового валидного маркера аэробной работоспособности и в прогностической оценке спортивной результативности. Аэробная работоспособность, связанная с повышенной утилизацией жира у более подготовленных и тренированных спортсменов, выражается в высоком уровне окисления жира в процессе выполнения ФН и длительном удержании СОЖ в высокой зоне МПК. К определяющим факторам различий в величине СОЖ относят интенсивность нагрузки, степень тренированности, различия по полу. Тем не менее, влияние некоторых факторов (особенности питания, вид нагрузки, температура, и др.) еще предстоит узнать. Еще одно направление будущих исследований связано с изучением показателя СОЖ в сопоставлении со скоростью окисления углеводов и их вклада в энергообеспечение нагрузок высокой мощности у высококвалифицированных спортсменов. Такие данные позволят проводить мониторинг функционального состояния спортсменов и оптимизировать тренировочный процесс для улучшения аэробной и физической работоспособности.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств субсидии на выполнение Государственного задания № ГР1021051201877-3-3.1.8 (2022–2026 гг.).

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Heikki R.* Handbook of Sports Medicine and Science Cross Country Skiing. KIHUa Research Institute for Olympic Sports. Finland, 2003. 210 p.
2. *Попов Д.В., Виноградова О.Л., Григорьев А.И.* Аэробная работоспособность человека. М.: Наука, 2013. 99 с.
3. *Sandbakk O., Holmberg H.C.* A Reappraisal of Success Factors for Olympic Cross-Country Skiing // Int. J. Sports Physiol. Perform. 2014. V. 9. № 1. P. 117.

4. Helge J.W., Wu B.J., Willer M. et al. Training affects muscle phospholipid fatty acid composition in humans // *J. Appl. Physiol.* 2001. V. 90. № 2. P. 670.
5. Spriet L.L., Watt M.J. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 178. № 4. P. 443.
6. Randell R.K., Rollo I., Roberts T.J. et al. Maximal Fat Oxidation Rates in an Athletic Population // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2017. V. 49. № 1. P. 133.
7. Hall A.U., Edin F., Pedersen A., Madsen K. Whole-body fat oxidation increases more by prior exercise than overnight fasting in elite endurance athletes // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016. V. 41. № 4. P. 430.
8. Bergstrom J., Hermansen L., Hultman E., Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance // *Acta Physiol. Scand.* 1967. V. 71. № 2. P. 140.
9. Hermansen L., Hultman E., Saltin B. Muscle glycogen during prolonged severe exercise // *Acta Physiol. Scand.* 1967. V. 71. № 2. P. 129.
10. Ortenblad N., Westerblad H., Nielsen J. Muscle glycogen stores and fatigue // *J. Physiol.* 2013. V. 591. № 18. P. 4405.
11. Noland R.C. Exercise and Regulation of Lipid Metabolism // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015. V. 135. P. 39.
12. Maunder E., Daniel J., Kilding A.E. Contextualising Maximal Fat Oxidation During Exercise: Determinants and Normative Values // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 599.
13. Purdom T., Kravitz L., Dokladny K., Mermier C. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2018. V. 15. P. 3.
14. Lyudinina A.Y., Bushmanova E.A., Varlamova N.G., Bojko E.R. Dietary and plasma blood α -linolenic acid as modulator of fat oxidation and predictor of aerobic performance // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2020. V. 17. № 1. P. 57.
15. Rømer T., Thunestvedt Hansen M., Frandsen J. et al. The relationship between peak fat oxidation and prolonged double-pole endurance exercise performance // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2020. V. 30. № 11. P. 2044.
16. Tarnopolsky M.A., Rennie C.D., Robertshaw H.A. et al. Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. V. 292. № 3. P. R1271.
17. Lyudinina A.Yu., Ivankova G.E., Bojko E.R. Priority use of medium-chain fatty acids during high-intensity exercise in cross-country skiers // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2018. V. 15. № 1. P. 57.
18. Физиолого-биохимические механизмы обеспечения спортивной деятельности зимних циклических видов спорта / Отв. ред. Бойко Е.Р. Сыктывкар: ООО "Коми республиканская типография", 2019. 256 с.
19. Dreyer H.C., Fujita S., Cadenas J.G. et al. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle // *J. Physiol.* 2006. V. 576 (Pt. 2). P. 613.
20. Ruderman N.B., Park H., Kaushik V.K. AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 178. № 4. P. 435.
21. Andersson A., Sjodin A., Hedman A. et al. Fatty acid profile of skeletal muscle phospholipids in trained and untrained young men // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 279. № 4. P. E744.
22. Gagnon D.D., Rintamäki H., Gagnon S.S. et al. Cold exposure enhances fat utilization but not non-esterified fatty acids, glycerol or catecholamines availability during submaximal walking and running // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. P. 99.
23. Людинина А.Ю. Сравнительный анализ профиля жирных кислот в рационе питания и плазме крови спортсменов и студентов // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 5. С. 82.
24. Lippi G., Schena F., Salvagno G.L. et al. Comparison of the lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. V. 44. № 3. P. 322.
25. Mougios V., Ring S., Petridou A., Nikolaidis M.G. Duration of coffee- and exercise-induced changes in the fatty acid profile of human serum // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 94. № 2. P. 476.
26. Kiens B., Helge W.J. Adaptation to a High Fat Diet / *Nutrition in Sport* // Ed. Maughan R.M. Blackwell Science Ltd, 2000. 202 p.
27. Stellingwerff T., Boon H., Jonkers R.A. et al. Significant intramyocellular lipid use during prolonged cycling in endurance-trained males as assessed by three different methodologies // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 292. № 6. P. E1715.
28. Stelzer I., Kropfi J.M., Fuchs R. et al. Ultra-endurance exercise induces stress and inflammation and affects circulating cell function // *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 2015. V. 25. № 5. P. e442.
29. Karl J.P., Margolis L.M., Carrigan C.T. et al. Military training elicits marked increases in plasma metabolomic signatures of energy metabolism, lipolysis, fatty acid oxidation, and ketogenesis // *Physiol. Rep.* 2017. V. 5. № 17. P. e13407.
30. Arab L. Biomarkers of Fat and Fatty Acid Intake // *J. Nutr.* 2003. V. 113. Suppl. 3(3). P. 925S.
31. Hodson L., Skeaff C.M., Fielding B.A. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake // *Prog. Lipid Res.* 2008. V. 47. № 5. P. 348.
32. Calder P.C., Waitzberg D.L., Klek S., Martindale R.G. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects // *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2020. V. 44. Suppl. 1. P. S21.
33. Simopoulos A.P. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 17. Suppl. 1. P. 131.

34. *Marangonia F., Colombo C., Martiello A. et al.* The fatty acid profiles in a drop of blood from a fingertip correlate with physiological, dietary and lifestyle parameters in volunteers // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2007. V. 76. № 2. P. 87.
35. *Carey R.A., Montag D.* Exploring the relationship between gut microbiota and exercise: short-chain fatty acids and their role in metabolism // *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2021. V. 7. № 2. P. e000930.
36. *Mickleborough T.D.* Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Physical Performance Optimization // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2013. V. 23. № 1. P. 83.
37. *Zebrowska A., Mizia-Stec K., Mizia M. et al.* Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and maximal oxygen uptake in endurance-trained athletes // *Eur. J. Sport Sci*. 2015. V. 15. № 4. P. 305.
38. *Philpott J.D., Witard O.C., Galloway S.D.R.* Applications of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for sport performance // *Res. Sports Med*. 2019. V. 27. № 2. P. 219.
39. *Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М., Кочеткова Н.И.* Лабильные компоненты массы тела – критерии общей физической подготовленности и контроля текущей и долговременной адаптации к тренировочным нагрузкам. Методические рекомендации. М.: ООО "Скайпринт", 2013. 132 с.
40. *Da Boit M., Hunter A.M., Gray S.R.* Fit with good fat? The role of n-3 polyunsaturated fatty acids on exercise performance // *Metabolism*. 2017. V. 66. P. 45.
41. *Peric R., Meucci M., Bourdon P.C., Nikolovski Z.* Does the aerobic threshold correlate with the maximal fat oxidation rate in short stage treadmill tests? // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2018. V. 58. № 10. P. 1412.
42. *Amaro-Gahete F.J., Sanchez-Delgado G., Jurado-Fasoli L. et al.* Assessment of maximal fat oxidation during exercise: A systematic review // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2019. V. 29. № 7. P. 910.
43. *Holloszy J.O.* Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle // *J. Biol. Chem*. 1967. V. 242. № 9. P. 2278.
44. *Glancy B., Hartnell L.M., Malide D. et al.* Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle // *Nature*. 2015. V. 523. № 7562. P. 617.
45. *San-Millán I., Brooks G.A.* Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals // *Sports Med*. 2018. V. 48. № 2. P. 467.
46. *Людина А.Ю., Бушманова Е.А., Логинова Т.П. и др.* Скорость окисления жиров у лыжников-гонщиков в состоянии покоя и при физической нагрузке "до отказа" // *Спортивная медицина: наука и практика*. 2018. Т. 8. № 3. С. 13.
47. *Eklblom B.* Applied physiology of soccer // *Sports Med*. 1986. V. 3. № 1. P. 50.
48. *Kim Y.B., Shulman G.I., Kahn B.B.* Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3 // *J. Biol. Chem*. 2002. V. 277. № 36. P. 32915.
49. *Venables M.C., Achten J., Jeukendrup A.E.* Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study // *J. Appl. Physiol*. 2005. V. 98. № 1. P. 160.
50. *Achten J., Jeukendrup A.E.* Maximal fat oxidation during exercise in trained men // *Int. J. Sports Med*. 2003. V. 24. № 8. P. 603.
51. *Jeppesen J., Kiens B.* Regulation and limitations to fatty acid oxidation during exercise // *J. Physiol*. 2012. V. 590. № 5. P. 1059.
52. *Solomon T.P., Sistrun S.N., Krishnan R.K. et al.* Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults // *J. Appl. Physiol*. 2008. V. 104. № 5. P. 13.
53. *Ipavec-Levasseur S., Croci I., Choquette S. et al.* Effect of 1-H moderate-intensity aerobic exercise on intramyocellular lipids in obese men before and after a lifestyle intervention // *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2015. V. 40. № 12. P. 1262.
54. *Людина А.Ю., Бушманова Е.А., Гарнов И.О. и др.* Перспективные маркеры физической и аэробной работоспособности атлетов циклических видов спорта / Сборник материалов тезисов XVI Международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений "Спорт-Мед-2021". М.: ООО "Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов" (РАСМИРБИ), 2021. С. 76.
55. *Saunders P.U., Telford R.D., Pyne D.B. et al.* Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure // *J. Appl. Physiol*. 2004. V. 96. № 3. P. 931.
56. *McGlory C., Galloway S.D., Hamilton D.L. et al.* Temporal changes in human skeletal muscle and blood lipid composition with fish oil supplementation // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2014. V. 90. № 6. P. 199.

REFERENCES

1. *Heikki R.* Handbook of Sports Medicine and Science Cross Country Skiing. KIHUa Research Institute for Olympic Sports. Finland, 2003. 210 p.
2. *Popov D.V., Vinogradova O.L., Grigor'ev A.I.* [Aerobnaya rabotosposobnost' cheloveka] (Human Aerobic Capacity). Moscow: Nauka, 2013. 210 p.
3. *Sandbakk O., Holmberg H.C.* A Reappraisal of Success Factors for Olympic Cross-Country Skiing // *Int. J. Sports Physiol. Perform*. 2014. V. 9. № 1. P. 117.
4. *Helge J.W., Wu B.J., Willer M. et al.* Training affects muscle phospholipid fatty acid composition in humans // *J. Appl. Physiol*. 2001. V. 90. № 2. P. 670.

5. *Spriet L.L., Watt M.J.* Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 178. № 4. P. 443.
6. *Randell R.K., Rollo I., Roberts T.J. et al.* Maximal Fat Oxidation Rates in an Athletic Population // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2017. V. 49. № 1. P. 133.
7. *Hall A.U., Edin F., Pedersen A., Madsen K.* Whole-body fat oxidation increases more by prior exercise than overnight fasting in elite endurance athletes // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016. V. 41. № 4. P. 430.
8. *Bergstrom J., Hermansen L., Hultman E., Saltin B.* Diet, muscle glycogen and physical performance // *Acta Physiol. Scand.* 1967. V. 71. № 2. P. 140.
9. *Hermansen L., Hultman E., Saltin B.* Muscle glycogen during prolonged severe exercise // *Acta Physiol. Scand.* 1967. V. 71. № 2. P. 129.
10. *Ørtenblad N., Westerblad H., Nielsen J.* Muscle glycogen stores and fatigue // *J. Physiol.* 2013. V. 591. № 18. P. 4405.
11. *Noland R.C.* Exercise and Regulation of Lipid Metabolism // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015. V. 135. P. 39.
12. *Maunder E., Daniel J., Kilding A.E.* Contextualising Maximal Fat Oxidation During Exercise: Determinants and Normative Values // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 599.
13. *Purdum T., Kravitz L., Dokladny K., Mermier C.* Understanding the factors that effect maximal fat oxidation // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2018. V. 15. P. 3.
14. *Lyudinina A.Y., Bushmanova E.A., Varlamova N.G., Bojko E.R.* Dietary and plasma blood α -linolenic acid as modulator of fat oxidation and predictor of aerobic performance // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2020. V. 17. № 1. P. 57.
15. *Rømer T., Thunestvedt Hansen M., Frandsen J. et al.* The relationship between peak fat oxidation and prolonged double-poling endurance exercise performance // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2020. V. 30. № 11. P. 2044.
16. *Tarnopolsky M.A., Rennie C.D., Robertshaw H.A. et al.* Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. V. 292. № 3. P. R1271.
17. *Lyudinina A.Yu., Ivankova G.E., Bojko E.R.* Priority use of medium-chain fatty acids during high-intensity exercise in cross-country skiers // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2018. V. 15. № 1. P. 57.
18. [Fiziologo-biokhimicheskie mekhanizmy obespecheniya sportivnoi deyatel'nosti zimnikh tsiklicheskih vidov sporta] (Physiological-Biochemical Mechanisms of Ensuring Sports Activity in Winter Cyclic Sports). Ed. Boiko E.R. Syktyvkar: Komi Respublikanskaya Tipografiya, 2019. 256 p.
19. *Dreyer H.C., Fujita S., Cadenas J.G. et al.* Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle // *J. Physiol.* 2006. V. 576 (Pt. 2). P. 613.
20. *Ruderman N.B., Park H., Kaushik V.K.* AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 178. № 4. P. 435.
21. *Andersson A., Sjodin A., Hedman A. et al.* Fatty acid profile of skeletal muscle phospholipids in trained and untrained young men // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 279. № 4. P. E744.
22. *Gagnon D.D., Rintamäki H., Gagnon S.S. et al.* Cold exposure enhances fat utilization but not non-esterified fatty acids, glycerol or catecholamines availability during submaximal walking and running // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. P. 99.
23. *Lyudinina A.Yu.* Comparative analysis of the fatty acid profile in the diet and blood of athletes and students // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 5. P. 563.
24. *Lippi G., Schena F., Salvagno G.L. et al.* Comparison of the lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. V. 44. № 3. P. 322.
25. *Mougiou V., Ring S., Petridou A., Nikolaidis M.G.* Duration of coffee- and exercise-induced changes in the fatty acid profile of human serum // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 94. № 2. P. 476.
26. *Kiens B., Helge W.J.* Adaptation to a High Fat Diet / Nutrition in Sport // Ed. Maughan R.M. Blackwell Science Ltd, 2000. 202 p.
27. *Stellingwerff T., Boon H., Jonkers R.A. et al.* Significant intramyocellular lipid use during prolonged cycling in endurance-trained males as assessed by three different methodologies // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 292. № 6. P. E1715.
28. *Stelzer I., Kropfi J.M., Fuchs R. et al.* Ultra-endurance exercise induces stress and inflammation and affects circulating cell function // *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 2015. V. 25. № 5. P. e442.
29. *Karl J.P., Margolis L.M., Carrigan C.T. et al.* Military training elicits marked increases in plasma metabolomic signatures of energy metabolism, lipolysis, fatty acid oxidation, and ketogenesis // *Physiol. Rep.* 2017. V. 5. № 17. P. e13407.
30. *Arab L.* Biomarkers of Fat and Fatty Acid Intake // *J. Nutr.* 2003. V. 113. Suppl. 3(3). P. 925S.
31. *Hodson L., Skeaff C.M., Fielding B.A.* Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake // *Prog. Lipid Res.* 2008. V. 47. № 5. P. 348.
32. *Calder P.C., Waitzberg D.L., Klek S., Martindale R.G.* Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects // *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2020. V. 44. Suppl. 1. P. S21.
33. *Simopoulos A.P.* The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 17. Suppl. 1. P. 131.
34. *Marangonia F., Colombo C., Martiello A. et al.* The fatty acid profiles in a drop of blood from a fingertip

- correlate with physiological, dietary and lifestyle parameters in volunteers // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2007. V. 76. № 2. P. 87.
35. Carey R.A., Montag D. Exploring the relationship between gut microbiota and exercise: short-chain fatty acids and their role in metabolism // *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2021. V. 7. № 2. P. e000930.
 36. Mickleborough T.D. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Physical Performance Optimization // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2013. V. 23. № 1. P. 83.
 37. Zebrowska A., Mizia-Stec K., Mizia M. et al. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and maximal oxygen uptake in endurance-trained athletes // *Eur. J. Sport Sci*. 2015. V. 15. № 4. P. 305.
 38. Philpott J.D., Witard O.C., Galloway S.D.R. Applications of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for sport performance // *Res. Sports Med*. 2019. V. 27. № 2. P. 219.
 39. Abramova T.F., Nikitina T.M., Kochetkova N.I. [Labil'nye komponenty massy tela-kriterii obshchei fizicheskoi podgotovlennosti i kontrolya tekushchei i dolgovremennoi adaptatsii k trenirovochnym nagruzkam: metodicheskie rekomendatsii] (Labile Components of Body Weight-Criteria for General Physical Fitness and Control of Current and Long-Term Adaptation to Training Loads: Methodological Recommendations). Moscow: Skaiprint, 2013. 132 p.
 40. Da Boit M., Hunter A.M., Gray S.R. Fit with good fat? The role of n-3 polyunsaturated fatty acids on exercise performance // *Metabolism*. 2017. V. 66. P. 45.
 41. Peric R., Meucci M., Bourdon P.C., Nikolovski Z. Does the aerobic threshold correlate with the maximal fat oxidation rate in short stage treadmill tests? // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2018. V. 58. № 10. P. 1412.
 42. Amaro-Gahete F.J., Sanchez-Delgado G., Jurado-Fasoli L. et al. Assessment of maximal fat oxidation during exercise: A systematic review // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2019. V. 29. № 7. P. 910.
 43. Holloszy J.O. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle // *J. Biol. Chem*. 1967. V. 242. № 9. P. 2278.
 44. Glancy B., Hartnell L.M., Malide D. et al. Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle // *Nature*. 2015. V. 523. № 7562. P. 617.
 45. San-Millán I., Brooks G.A. Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals // *Sports Med*. 2018. V. 48. № 2. P. 467.
 46. Lyudinina A.Yu., Bushmanova E.A., Loginova T.P. et al. The fat oxidation rate at rest and under exercise load "until exhaustion" in Nordic skiers // *Sports Med. Res. Pract*. 2018. V. 8. № 3. P. 13.
 47. Ekblom B. Applied physiology of soccer // *Sports Med*. 1986. V. 3. № 1. P. 50.
 48. Kim Y.B., Shulman G.I., Kahn B.B. Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3 // *J. Biol. Chem*. 2002. V. 277. № 36. P. 32915.
 49. Venables M.C., Achten J., Jeukendrup A.E. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study // *J. Appl. Physiol*. 2005. V. 98. № 1. P. 160.
 50. Achten J., Jeukendrup A.E. Maximal fat oxidation during exercise in trained men // *Int. J. Sports Med*. 2003. V. 24. № 8. P. 603.
 51. Jeppesen J., Kiens B. Regulation and limitations to fatty acid oxidation during exercise // *J. Physiol*. 2012. V. 590. № 5. P. 1059.
 52. Solomon T.P., Sistrun S.N., Krishnan R.K. et al. Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults // *J. Appl. Physiol*. 2008. V. 104. № 5. P. 13.
 53. Ipavec-Levasseur S., Croci I., Choquette S. et al. Effect of 1-H moderate-intensity aerobic exercise on intramyocellular lipids in obese men before and after a lifestyle intervention // *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2015. V. 40. № 12. P. 1262.
 54. Lyudinina A.Yu., Bushmanova E.A., Garnov I.O. et al. [Promising markers of physical and aerobic performance of athletes in cyclic sports, SpotMed-2021 / Proc. XVIth Int. Sci. Conf. on Current State and Prospects of Medicine in Elite Sports]. Moscow: Rossiiskaya Assotsiatsiya po Sportivnoi Meditsine i Reabilitatsii Bol'nykh i Invalidov, 2021. P. 76.
 55. Saunders P.U., Telford R.D., Pyne D.B. et al. Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure // *J. Appl. Physiol*. 2004. V. 96. № 3. P. 931.
 56. McGlory C., Galloway S.D., Hamilton D.L. et al. Temporal changes in human skeletal muscle and blood lipid composition with fish oil supplementation // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2014. V. 90. № 6. P. 199.

Fatty Acids Significance in Improvement Athlete's Aerobic Performance: Review and Prospects

A. Yu. Lyudinina^{a, *}, E. A. Bushmanova^a, E. R. Bojko^a

^aDepartment of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Ural Branch, RAS, Syktyvkar, Russia

**E-mail: salu_06@inbox.ru*

Fats are the second most important energy substrates after carbohydrates. They are actively used as energy substrate in skeletal and cardiac muscles during aerobic exercise. This review presents modern data about the effects of different exercise intensities on lipid metabolism, the profile of plasma fatty acids (FAs), and the rate of fat oxidation. FAs metabolism is chiefly determined by exercise intensities and diets of athletes. Mobilization and oxidation of FAs extension with the increase of duration and intensity exercise, and under cold conditions when fats are used for energy supply and thermoregulation. The essential and saturated FAs are the most labile to exercise. An interesting direction for future research would be a study of maximal fat oxidation as a new marker of aerobic performance (AP), since there are practically no literature resources on the contribution of different classes of FAs to the AP in elite athletes. In addition, there is no clear understanding of how FAs oxidation is regulated and limited in skeletal muscles during a high-intensity exercise, of the mechanisms of transport and utilization of different classes of FAs depending on diet and training status. Such understanding would allow us to conduct more thorough monitoring of the functional status of athletes, and design the training process suitable to aerobic loads.

Keywords: fatty acids, rate of fats oxidation, aerobic performance, physical activity, skiers.

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА УРОВЕНЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

©2024 г. Н. В. Пахомов¹, Д. С. Костюнина^{1, *}, А. А. Артеменков¹

¹ФГБОУ ВО Череповецкий государственный университет, Череповец, Россия

*E-mail: dkostchsu@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.07.2023 г.

После доработки 21.11.2023 г.

Принята к публикации 08.12.2023 г.

В данном обзоре рассматривается влияние физической нагрузки на уровень системного воспаления. Отдельно рассмотрено влияние умеренных постоянных тренировок на участников гуморального иммунитета и клеточного иммунитета. Обсуждаются последние данные о молекулярных механизмах этого влияния, такие как выделяемые скелетными мышцами миокины и выделяемые адипоцитами адипокины. Приводятся клинические данные о влиянии умеренных физических нагрузок на распространенные заболевания — сердечно-сосудистые, диабет, рак, болезни Альцгеймера и другие.

Ключевые слова: физическая нагрузка, воспаление, иммунитет, миокины, адипокины.

DOI: 10.31857/S0131164624030101, **EDN:** BUAIZD

Недостаток физической активности является существенной проблемой для здравоохранения в развивающихся и развитых странах. Низкий уровень физической нагрузки связывают с повышенной смертностью от всех причин, и риск смерти от многих неинфекционных заболеваний может быть снижен за счет модификаций образа жизни. Уменьшение смертности от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), было показано в ретроспективном исследовании у участников с уровнем физической активности более 500 мин метаболического эквивалента в неделю (75–150 мин интенсивных физических нагрузок или 150–300 мин умеренных или легких физических нагрузок) [1]. Другое многолетнее проспективное исследование выявило снижение риска от ССЗ, рака, диабета второго типа, болезни Альцгеймера, болезни почек, а также от заболеваний нижних дыхательных путей в группе с высоким уровнем физической активности по сравнению с участниками, у которых был низкий уровень физических нагрузок [2]. Исследования показывают, что умеренная физическая нагрузка в свободное время, не связанная с трудовой или профессиональной спортивной деятельностью, оказывает больший эффект на снижение смертности от заболеваний, связанных и не связанных с ССЗ, чем высокоинтенсивная физическая нагрузка [3]. Уменьшение риска смерти

у людей с физической нагрузкой от ССЗ связывают с тренировкой сердечно-сосудистой системы, улучшением оксигенации органов и тканей, изменением вариабельности сердечного ритма (ВСР). Физические нагрузки также улучшают адаптивные возможности у людей с заболеваниями сердца и сосудов и опорно-двигательного аппарата [4]. Риск как ССЗ, так и других неинфекционных заболеваний может быть связан с уровнем воспаления в организме. Многие неинфекционные заболевания характеризуются наличием вялотекущего воспаления, которое оказывает негативное действие на работу органов и систем организма и снижает качество жизни [5, 6].

Роль вялотекущего воспаления в контексте многих неинфекционных заболеваний не вполне изучена, тем не менее, снижение воспаления рассматривается как перспективная стратегия по предотвращению прогрессирования заболевания и/или его лечения [7–9]. Потенциальные методы снижения воспаления включают в себя применение фармакологических противовоспалительных средств, однако использование противовоспалительных лекарств может привести к серьезным побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта, психики, печени и почек, а также снижает естественную защиту от патогенов [8, 9]. По этой причине модификации образа жизни, приводящие к снижению

воспалительного статуса, рассматриваются в качестве более безопасной альтернативы противовоспалительным фармакологическим агентам и включают в себя изменение характера питания, улучшение качества сна, снижение стресса и увеличение физической активности. В настоящем обзоре рассматривается влияние постоянных физических нагрузок на уровень воспаления и потенциальные механизмы, участвующие в этом процессе.

Влияние физической активности на гуморальный иммунитет

К гуморальному иммунитету относят цитокины, антитела, противомикробные белки и систему комплемента [10]. Физическая нагрузка влияет на секрецию цитокинов, однако профили экспрессии цитокинов существенно зависят от интенсивности нагрузки и различаются между цитокинами [11]. Основными гуморальными факторами иммунитета, которые изучают в контексте физических нагрузок и их связью с воспалением у человека, являются интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивный белок (СРБ). Скелетные мышцы могут секретировать ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 и лейкоингибирующего фактора (ЛИФ) в значительных количествах и их секреция транзиторно возрастает после интенсивных физических упражнений [12, 13]. Вслед за пиком секреции ИЛ-6 мышцами выделяются противовоспалительные цитокины, например, антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1 α) и ИЛ-10 [14, 15]. Повышение этих цитокинов в крови после физических упражнений длится до нескольких часов, и как считается, является адаптацией к поддержанию и регуляции мышечной массы. Профили секреции цитокинов могут различаться в зависимости от типа физических нагрузок. При циклических упражнениях повышаются ИЛ-6 и ИЛ-8, а при статических нагрузках повышаются ИЛ-15 и ЛИФ [13]. Предполагалось, что временное повышение провоспалительных цитокинов после физических упражнений может нести потенциальный вред для пациентов с хроническими заболеваниями, при которых воспалительные цитокины повышены. Однако продолжительные занятия спортом или умеренные физические нагрузки способны изменять концентрации провоспалительных цитокинов в крови на длительное время, способствуя снижению негативного влияния на развитие неинфекционных болезней. В одном десятилетнем исследовании было показано, что здоровые люди с умеренным уровнем физической нагрузки от 2.5 ч в неделю имеют более низкие уровни ИЛ-6 и СРБ на протяжении всего периода наблюдений, чем участники с меньшей физической активностью [16]. У людей более старшего возраста также наблюдали пользу от физических

упражнений, причем противовоспалительный эффект от занятий спортом был выше у женщин, чем у мужчин [17]. Как легкая, так и умеренная или интенсивная физическая нагрузка снижают уровни ИЛ-6, СРБ, лептина и тканевого активатора плазминогена у женщин и мужчин в возрасте 60–64 лет [17].

Для пациентов с серьезными заболеваниями и коморбидными состояниями, такими как диабет, ожирение, болезни кишечника, сердечная недостаточность, выполнение физических нагрузок на постоянной основе является затруднительным. По этой причине изучается влияние даже минимальной физической активности, такой как ходьба, на состояние пациентов из этих групп. Накопленные знания позволяют заключить, что даже минимальные нагрузки, связанные с ходьбой от 2500 до 10000 шагов в день способны уменьшить циркулирующий уровень маркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 [18]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний, включающий в себя 824 пациента с сахарным диабетом второго типа показал, что длительные физические нагрузки снижают уровень СРБ и особенно уровень ИЛ-6 у участников исследования [19]. Другое рандомизированное контролируемое исследование показало, что интенсивная физическая нагрузка снижает уровни ИЛ-6 и СРБ в когорте пациентов, проходящих процедуру гемодиализа, что потенциально снижает риск сердечно-сосудистых событий [20]. У пациентов с диагностированной хронической сердечной недостаточностью интенсивные нагрузки приводят к снижению концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО α) в крови, но при этом концентрация ИЛ-6 и СРБ существенно не менялись [21]. ФНО α при сердечной недостаточности нарушает работу катехоламинергической системы в сердце и приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, провоцируя дальнейшее повреждение сердца [22].

Существует предположение, что кратковременной повышение цитокинов и ишемия органов во время тренировок могут быть потенциально опасными для некоторых групп пациентов, включая пациентов с заболеваниями кишечника и болезнями легких [23–26]. Результаты исследований с применением животных моделей показывают улучшение состояния животных с язвенным колитом одновременным снижением уровня ФНО α при умеренных, но не при изнурительных физических нагрузках [27]. У пациентов с хроническими болезнями кишечника умеренные физические нагрузки безопасны и улучшают качество жизни [24]. Недавнее исследование показало, что у детей с воспалительными заболеваниями кишечника умеренная физическая нагрузка снижает уровни СРБ и облегчает симптомы заболевания [28].

Помимо традиционных маркеров воспаления, таких как ИЛ-6 и СРБ, другие гуморальные факторы иммунитета также могут меняться в ответ на физические нагрузки. В небольшом исследовании с участием здоровых мужчин было показано снижение провоспалительного статуса после шести недель интенсивных физических нагрузок, которое не было связано с ИЛ-6 или СРБ [29]. Противовоспалительный эффект физических упражнений был связан с изменением модификации иммуноглобулинов *G* (*IgG*) [29]. В период восстановления после тренировочного курса уровни про-воспалительных негликозилированных *IgG* были понижены, в то время как противовоспалительные дигликозилированные и сialiрированные *IgG* были понижены у участников в экспериментальной группе [29].

Другие участники гуморального иммунитета, компоненты комплемента C3 и C4, были снижены у детей и подростков, занимавшихся умеренной и тяжелой физической активностью, по сравнению со сверстниками, у которых не было физической нагрузки [30]. Эти изменения не были связаны с разницей в массе тела испытуемых. В исследовании на взрослых здоровых женщинах также было показано, что восемь недель умеренной аэробной физической нагрузки привело к снижению уровней C1q и C3 компонентов комплемента [31]. Потенциально, снижение компонентов комплемента могут уменьшить сердечно-сосудистые риски, поскольку альтернативный путь системы комплемента активирован при сердечной недостаточности [30, 32]. Также снижение уровня белков комплемента может быть защитным в контексте болезни Альцгеймера [33], где систему комплемента рассматривают как триггер воспаления, однако терапевтический эффект от воздействия на белки комплемента еще предстоит изучить.

Противовоспалительное действие физических упражнений на клеточный иммунитет

Повышенное количество клеток иммунитета в организме человека выявлено при различных хронических заболеваниях, например, при коронарной болезни, диабете второго типа, хронической обструктивной болезни легких и язвенном колите [34–37]. Позитивные эффекты от постоянной физической нагрузки могут быть обусловлены не только снижением гуморальных факторов иммунитета, но и снижением уровня иммунных клеток и их реактивности.

Полугодовое исследование с участием женщин с избыточным весом в пост-менопаузе показало, что аэробные физические нагрузки снижают количество белых кровяных клеток [38]. Более того, уровни нейтрофилов, которые коррелируют

с сердечно-сосудистым риском [34], также существенно были снижены у участниц, прошедших через тренировку, по сравнению с контрольной группой [38]. Кроме этого наличие физической активности негативно ассоциируется с тяжестью периодонтита, и данная ассоциация частично связана со снижением белых кровяных клеток [39].

Физическая нагрузка влияет на соотношение популяций моноцитов и их функцию. Низкоинтенсивные физические нагрузки в течение 16 нед. снижали относительный уровень моноцитов в крови у пожилых людей с повышенным индексом массы тела [40]. Уровни провоспалительных цитокинов при этом не были подвержены изменению в период после завершения тренировочного цикла, что, может быть, связано с относительно небольшой интенсивностью физических упражнений, как и в некоторых исследованиях, упомянутых выше. Способность моноцитов секретировать провоспалительные цитокины в условиях *ex vivo* после стимуляции липополисахаридами была подавлена в группе с физическими нагрузками по сравнению с группой без физических нагрузок [40]. Авторы связывают данный эффект со снижением вклада гликолиза в клеточный метаболизм и, как следствие, снижение секреции цитокинов [40]. Другое исследование показало влияние высокоинтенсивных физических нагрузок продолжительностью в восемь недель на соотношение моноцитов у людей с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью [41]. У людей с избыточным весом с наличием или отсутствием инсулинорезистентности уровень неклассических CD16++ моноцитов был повышен по сравнению с людьми с нормальной массой тела [41]. Цикл высокоинтенсивных тренировок существенно снижал относительный уровень неклассических моноцитов, однако эти значения оставались выше, чем у участников с нормальной массой тела [41].

Лимфоциты также могут принимать участие в патогенезе некоторых хронических неинфекционных заболеваний, но их роль изучена гораздо слабее, чем у клеток врожденного иммунитета [42, 43]. В-лимфоциты и Т-лимфоциты могут провоцировать воспаление, в то время как регуляторные Т-клетки могут подавлять воспалительный ответ и защищать от развития заболеваний. Недавние систематические обзоры суммируют эффекты физических нагрузок на соотношение лимфоцитов, но большинство исследований опирается на сравнение параметров до тренировок и непосредственно после тренировок [44, 45]. Хронические эффекты физических нагрузок на клетки адаптивного иммунитета в норме и при заболеваниях еще предстоит изучить.

Регуляция иммунитета миокинами и адипокинами

Одним из механизмов регуляции иммунитета в ответ на физическую нагрузку являются миокины — соединения, выделяемые скелетной мышцей. Было показано, что скелетная мышца выделяет сотни миокинов [46]. Миокины имеют разную химическую структуру и различные функции [46]. Наиболее изученными являются интерлейкин-6, интерлейкин-7, интерлейкин-8, интерлейкин-15, миостатин, фактор роста фибробластов 21 (FGF21), фактор ингибитор лейкемии (LIF) [47–50]. Некоторые из них уже были рассмотрены ранее, например, интерлейкины. Далее рассматриваются другие миокины, которые регулируют воспаление и иммунитет.

Синдекан-4, белок компонент экстраклеточного матрикса, повышается в ответ на физическую нагрузку и влияет на иммунный ответ [51, 52]. Например, у мышей нокаутных по синдекану-4, повышался уровень хемокинов и увеличивалась миграция нейтрофилов в ответ на воспалительный стимул (липополисахарид) по сравнению с мышами дикого типа [53]. Таким образом, синдекан-4 проявлял функцию ограничителя воспалительного процесса.

Метеорин-подобный белок (METRNL) выделяется скелетной мышцей в ответ на физическую нагрузку, стимулирует экспрессию противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон- γ (IFN- γ), ИЛ-1 β) в жировой ткани [54, 55]. Также METRNL влияет на иммунные клетки в жировой ткани — рекрутирует эозинофилы, которые выделяют ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к превращению макрофагов в противовоспалительный M2 тип [54].

Кислый секретируемый белок богатый цистеином (SPARC) выделяется скелетной мышцей в ответ на физическую нагрузку и имеет противоопухолевый эффект [56]. Противоопухолевый эффект может быть вызван тем, что SPARC имеет противовоспалительный эффект за счет снижения активности промотора NF- κ B, а также ингибирования выделения интерлейкина-6 макрофагами [57].

Фракталин (CX3CL1) выделяется скелетной мышцей при физической нагрузке [49]. Фракталин является трансмембранным белком, который экспрессируется в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, гепатоцитах и нейронах [58–60]. Он отвечает за межклеточный контакт с моноцитами и макрофагами, которые экспрессируют CX3CR1 (рецептор фракталина). Таким образом, Фракталин является провоспалительным миокином [61–63].

Еще одним механизмом влияния физической нагрузки на иммунитет является влияние на адипокины, соединения, выделяемые адипоцитами [64]. Физическая нагрузка снижает аккумуляцию висцеральной жировой ткани. Это в свою очередь снижает уровень циркулирующих провоспалительных адипокинов, к которым относятся TNF- α , интерлейкин-6, лептин и другие. При этом, уровень противовоспалительных адипокинов, например, адипонектина, увеличивается [65, 66]. Таким образом, умеренная физическая нагрузка снижает уровень системного воспаления, уменьшая количество висцерального жира, который служит источником воспалительных медиаторов.

Другие органы также выделяют соединения при физической нагрузке, которые могут повлиять на иммунитет. К ним относятся гепатокины (выделяются печенью), кардиокины (выделяются сердцем), нейрокины (выделяются нервной системой) и другие [67]. Их влияние на иммунитет мало изучено.

Снижение воспаления после физической нагрузки через улучшение качества сна

Качественный сон необходим для нормального функционирования организма и влияет на многие аспекты физиологии человека, включая метаболизм, сердечно-сосудистую функцию и иммунитет. Известно, что иммунная система регулирует сон, а сон в свою очередь оказывает влияние на иммунитет и воспаление [68]. Эксперименты с депривацией сна показали, что снижение качества сна и его продолжительности может провоцировать воспалительные процессы [69–72]. Снижение продолжительности сна у людей на протяжении пяти дней увеличивает уровни СРБ и ИЛ-17, стимулирует пролиферацию периферических мононуклеарных клеток крови *ex vivo*, и эти изменения сохраняются на протяжении двух дней после восстановления сна [69]. Мета-анализ депривации и нарушения качества сна выявил увеличение ИЛ6 и СРБ в крови у испытуемых во множестве проспективных исследований [70]. Увеличение числа моноцитов и нейтрофилов, а также нарушение их функций было выявлено на протяжении семидневного периода после депривации сна у испытуемых [71, 72]. Эти данные демонстрируют, что улучшение качества сна может снижать воспалительный статус организма. Недавние исследования показывают, что занятия как умеренными, так и интенсивными физическими нагрузками в течение длительного времени улучшают глубину и качество сна [73, 74]. Более того, отсутствие нормальной физической активности часто сопряжено с плохим качеством сна и симптомами депрессии [75, 76]. Физическая активность улучшает ВСР, метаболизм

глюкозы, увеличивает выделение гормона роста во время сна. Данные изменения в свою очередь могут улучшать качество сна, однако точные механизмы влияния физической нагрузки на сон требуют дальнейшего изучения [77]. Тем не менее связь между физической нагрузкой и снижением воспаления может быть частично обусловлена влиянием физических упражнений на сон.

Снижение воспаления после физической нагрузки через влияние на стресс и ментальное здоровье

Глюкокортикоидная ось в норме подавляет воспаление, однако при стрессе работа глюкокортикоидной оси нарушается. В результате происходит повышение уровня глюкокортикоидных гормонов, адреналина и норадреналина, которые могут активировать иммунные клетки и стимулировать воспаление. [78, 79]. Мета-анализ, суммирующий результаты краткосрочного стресса в лабораторных условиях показал, что в ответ на стрессор у людей существенно повышаются уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ, и эти вещества могут оставаться повышенными до двух часов после воздействия [80]. Индивидуальный ответ на краткосрочный стресс связан с уровнем воспаления, и эти различия зависят от пола. У мужчин с наибольшим повышением уровня ИЛ-6 при краткосрочном стрессе уровень СРБ в состоянии покоя выше, чем у мужчин с меньшим повышением ИЛ-6 в ответ на стресс, в то время как у женщин такой связи не было выявлено [81].

Умеренные физические упражнения улучшают настроение, снижают симптомы депрессии и снижают стресс [82, 83]. Позитивный эффект от влияния физической активности на настроение связывают с выделением биогенных аминов и эндорфинов. Физическая нагрузка может влиять на устойчивость к стрессу. В экспериментах с краткосрочной физической нагрузкой выявили повышение уровня кортизола, которое было более выражено при интенсивной физической нагрузке [84]. Вслед за этими упражнениями испытуемых подвергали краткосрочному тесту на стресс, в результате чего также повышался уровень кортизола. У испытуемых после интенсивных и умеренных физических нагрузок реакция на краткосрочный стресс, выражающаяся в повышении уровня кортизола, была существенно меньше, чем у испытуемых с низкой интенсивностью нагрузки [84]. О влиянии хронической физической нагрузки на уровень кортизола и воспаление известно не так много. Было показано, что в когорте пожилых людей умеренные и постоянные занятия спортом понижают циркулирующий уровень кортизола [85], что потенциально может снизить и уровень воспаления. Снижение стресса после физических нагрузок также связано с уменьшением активности симпатической

нервной системы, что выражается в меньшем повышении частоты сердечных сокращений в ответ на стресс после курса тренировок [86, 87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работы, приведенные в настоящем обзоре, демонстрируют, что физические нагрузки оказывают существенное влияние на работу иммунной системы человека. Занятия физическими упражнениями в течение длительного времени уменьшают уровень провоспалительных цитокинов, гормонов стресса, улучшают качество сна и настроение. Данные изменения в свою очередь способны замедлять развитие неинфекционных заболеваний или снижать их выраженность. Наибольшим потенциалом для предотвращения неинфекционных хронических заболеваний обладают умеренные аэробные физические упражнения. Другие виды физических нагрузок, такие как силовые или смешанные физические упражнения также оказывают положительное влияние на здоровье. Умеренные и постоянные физические упражнения от 150-300 мин в неделю могут быть рекомендованы всем людям для профилактики неинфекционных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim M., Sung J., Jin M. et al. Impact of Physical Activity on All-Cause Mortality According to Specific Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. P. 811058.
2. Zhao M., Veeranki S.P., Magnussen C.G., Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study // *BMJ.* 2020. V. 370. P. m2031.
3. Lee D.H., Rezende L.F.M., Joh H. et al. Mortality: A Prospective Cohort of US Adults // *Circulation.* 2022. V. 146. № 7. P. 523.
4. Давлетьярова К.В., Капилевич Л.В., Солтанова В.Л. и др. Адаптационные возможности организма студентов, занимающихся лечебной физической культурой // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011. № 3. С. 116.
5. Bonaccio M., Castelnovo A.Di, Pounis G. et al. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study // *Haematologica.* 2016. V. 101. № 11. P. 1434.
6. Bo W., Zhou S., Meng J., Zhang J. Does Low Grade Systemic Inflammation Have a Role in Chronic // *Front. Mol. Neurosci.* 2021. V. 14. P. 785214.
7. Rönnebeck C., Hansson E. The Importance and Control of Low-Grade Inflammation Due to Damage of Cellular Barrier Systems That May Lead to Systemic Inflammation // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 533.

8. Niu Y., Bai N., Ma Y. et al. Safety and efficacy of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // BMC Cardiovasc. Disord. 2022. V. 22. № 1. P. 84.
9. Pollack R., Donath M., Leroith D., Leibowitz G. Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications // Diabetes Care. 2016. V. 39. P. S244.
10. Mantovani A., Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins // N. Engl. J. Med. 2023. V. 388. № 5. P. 439.
11. Peake J.M., Gatta Della P., Suzuki K., Nieman D.C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: Regulatory mechanisms and exercise effects // Exerc. Immunol. Rev. 2015. V. 21. P. 8.
12. Steensberg A., van Hall G., Osada T. et al. Physical exercise induces the release of a cascade of cytokines // J. Physiol. 2000. V. 529. № 1. P. 237.
13. Капилевич Л.В., Захарова А.Н., Кабачкова А.В. и др. Содержание миокинов в плазме крови после физических нагрузок различного характера у спортсменов и нетренированных лиц // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 3. P. 87.
14. Nieman D.C., Henson D.A., Davis J.M. et al. Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA // J. Appl. Physiol. 2007. V. 103. № 5. P. 1728.
15. Cabral-Santos C., de Lima Junior E.A., Fernandes I.M. da C. et al. Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review // J. Cell. Physiol. 2019. V. 234. № 7. P. 9956.
16. Hamer M., Sabia S., Batty G.D. et al. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study // Circulation. 2012. V. 126. № 8. P. 928.
17. Elhakeem A., Cooper R., Whincup P. et al. Physical activity, sedentary time, and cardiovascular disease biomarkers at age 60 to 64 years // J. Am. Heart Assoc. 2018. V. 7. № 16. P. e007459.
18. Morettini M., Storm F., Sacchetti M. et al. Effects of walking on low-grade inflammation and their implications for Type 2 Diabetes // Prev. Med. Rep. 2015. V. 2. P. 538.
19. Hayashino Y., Jackson J.L., Hirata T. et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // Metabolism. 2014. V. 63. № 3. P. 431.
20. March D.S., Lai K.-B., Neal T. et al. Circulating endotoxin and inflammation: associations with fitness, physical activity and the effect of a 6-month programme of cycling exercise during haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2022. V. 37. № 2. P. 366.
21. Smart N.A., Larsen A.I., Le Maitre J.P., Ferraz A.S. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure // Cardiol. Res. Pract. 2011. V. 2011. P. 532620.
22. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: an Updated Review // Curr. Cardiol. Rep. 2018. V. 20. № 11. P. 117.
23. Sanchez L.D., Tracy J.A., Berkoff D., Pedrosa I. Ischemic colitis in marathon runners: A case-based review // J. Emerg. Med. 2006. V. 30. № 3. P. 321.
24. Lamers C.R., de Roos N.M., Koppelman L.J.M. et al. Patient experiences with the role of physical activity in inflammatory bowel disease: results from a survey and interviews // BMC Gastroenterol. 2021. V. 21. № 1. P. 172.
25. Laveneziana P., Palange P. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD // Eur. Respir. J. 2012. V. 40. № 3. P. 522.
26. Jenkins A.R., Holden N.S., Jones A.W. Inflammatory responses to acute exercise during pulmonary rehabilitation in patients with COPD // Eur. J. Appl. Physiol. 2020. V. 120. № 10. P. 2301.
27. Cook M.D., Martin S.A., Williams C. et al. Protective in a Mouse Model of Colitis // Brain Behav. Immun. 2013. V. 33. P. 46.
28. Legeret C., Mählmann L., Gerber M. et al. Favorable impact of long-term exercise on disease symptoms in pediatric patients with inflammatory bowel disease // BMC Pediatr. 2019. V. 19. № 1. P. 297.
29. Tijardović M., Marijančević D., Bok D. et al. Intense Physical Exercise Induces an Anti-inflammatory Change in IgG N-Glycosylation Profile // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 1522.
30. Delgado-Alfonso A., Pérez-Bey A., Conde-Caveda J. et al. Independent and combined associations of physical fitness components with inflammatory biomarkers in children and adolescents // Pediatr. Res. 2018. V. 84. № 5. P. 704.
31. Ramanjaneya M., Abdalhakam I., Bettahi I. et al. Effect of Moderate Aerobic Exercise on Complement Activation Pathways in Polycystic Ovary Syndrome Women // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. V. 12. P. 740703.
32. Holt M.F., Michelsen A.E., Shahini N. et al. The Alternative Complement Pathway Is Activated Without a Corresponding Terminal Pathway Activation in Patients With Heart Failure // Front. Immunol. 2021. V. 12. P. 800978.
33. Schartz N.D., Tenner A.J. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease // J. Neuroinflammation. 2020. V. 17. № 1. P. 354.
34. Gillum R.F., Mussolino M.E., Madans J.H. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: The NHANES-I epidemiologic follow-up study // Ann. Epidemiol. 2005. V. 15. № 4. P. 266.
35. Park J.M., Lee H.S., Park J.Y. et al. White blood cell count as a predictor of incident type 2 diabetes mellitus among non-obese adults: A longitudinal 10-year analysis of the Korean genome and epidemiology study // J. Inflamm. Res. 2021. V. 14. P. 1235.

36. *Gan W.Q., Man S.F.P., Senthilselvan A., Sin D.D.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. 2004. V. 59. № 7. P. 574.
37. *Mack D.R., Saul B., Boyle B. et al.* Analysis of Using the Total White Blood Cell Count to Define Severe New-onset Ulcerative Colitis in Children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020. V. 71. № 3. P. 354.
38. *Johannsen N.M., Swift D.L., Johnson W.D. et al.* Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and WBC subfraction number in postmenopausal women: results from DREW // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 2. P. e31319.
39. *Marruganti C., Baima G., Grandini S. et al.* Leisure-time and occupational physical activity demonstrate divergent associations with periodontitis: A population-based study // *J. Clin. Periodontol.* 2023. V. 50. № 5. P. 559.
40. *Noz M.P., Hartman Y.A.W., Hopman M.T.E. et al.* Sixteen-Week Physical Activity Intervention in Subjects With Increased Cardiometabolic Risk Shifts Innate Immune Function Towards a Less Proinflammatory State // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. V. 8. № 21. P. e013764.
41. *de Matos M.A., Garcia B.C.C., Vieira D.V. et al.* High-intensity interval training reduces monocyte activation in obese adults // *Brain. Behav. Immun.* 2019. V. 80. P. 818.
42. *Adamo L., Rocha-Resende C., Mann D.L.* The Emerging Role of B Lymphocytes in Cardiovascular Disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. V. 38. P. 99.
43. *Giuffrida P., Corazza G.R., Di Sabatino A.* Old and New Lymphocyte Players in Inflammatory Bowel Disease // *Dig. Dis. Sci.* 2018. V. 63. № 2. P. 277.
44. *Steiner R., Pilat N.* The potential for Treg-enhancing therapies in transplantation // *Clin. Exp. Immunol.* 2023. V. 211. № 2. P. 122.
45. *Gonçalves C.A.M., Dantas P.M.S., dos Santos I.K. et al.* Effect of Acute and Chronic Aerobic Exercise on Immunological Markers: A Systematic Review // *Front. Physiol.* 2020. V. 10. P. 1602.
46. *Florin A., Lambert C., Sanchez C. et al.* The secretome of skeletal muscle cells: A systematic review // *Osteoarthr. Cartil. Open*. 2020. V. 2. № 1. P. 100019.
47. *Severinsen M.C.K., Pedersen B.K.* Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines // *Endocr. Rev.* 2020. V. 41. № 4. P. 594.
48. *Izumiya Y., Bina H.A., Ouchi N. et al.* FGF21 is an Akt-regulated myokine // *FEBS Lett.* 2008. V. 582. № 27. P. 3805.
49. *Catoire M., Mensink M., Kalkhoven E. et al.* Identification of human exercise-induced myokines using secretome analysis // *Physiol. Genomics*. 2014. V. 46. № 7. P. 256.
50. *Broholm C., Laye M.J., Brandt C. et al.* LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 1. P. 251.
51. *Hjorth M., Norheim F., Meen A.J. et al.* The effect of acute and long-term physical activity on extracellular matrix and serglycin in human skeletal muscle // *Physiol. Rep.* 2015. V. 3. № 8. P. e12473.
52. *Gopal S.* Syndecans in Inflammation at a Glance // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 227.
53. *Tanino Y., Chang M.Y., Wang X. et al.* Syndecan-4 regulates early neutrophil migration and pulmonary inflammation in response to lipopolysaccharide // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. V. 47. № 2. P. 196.
54. *Rao R.R., Long J.Z., White J.P. et al.* Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis // *Cell*. 2014. V. 157. № 6. P. 1279.
55. *Bae J.Y.* Aerobic Exercise Increases Meteorin-Like Protein in Muscle and Adipose Tissue of Chronic High-Fat Diet-Induced Obese Mice // *Biomed Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 6283932.
56. *Aoi W., Naito Y., Takagi T. et al.* A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise // *Gut*. 2013. V. 62. № 6. P. 882.
57. *Said N.A., Elmarakby A.A., Imig J.D. et al.* SPARC ameliorates ovarian cancer-associated inflammation // *Neoplasia*. 2008. V. 10. № 10. P. 1092.
58. *Aoyama T., Inokuchi S., Brenner D.A., Seki E.* CX3CL1-CX3CR1 interaction prevents CCl4 induced liver inflammation and fibrosis // *Hepatology*. 2010. V. 52. № 4. P. 1390.
59. *Cardona A.E., Pioro E.P., Sasse M.E. et al.* Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. № 7. P. 917.
60. *Haskell C.A., Cleary M.D., Charo I.F.* Molecular uncoupling of fractalkine-mediated cell adhesion and signal transduction: Rapid flow arrest of CX3CR1-expressing cells is independent of G-protein activation // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 15. P. 10053.
61. *Lee Y.S., Morinaga H., Kim J.J. et al.* The fractalkine/CX3CR1 system regulates β cell function and insulin secretion // *Cell*. 2013. V. 153. № 2. P. 413.
62. *Wong B.W.C., Wong D., McManus B.M.* Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant vascular disease // *Cardiovasc. Pathol.* 2002. V. 11. № 6. P. 332.
63. *Imai T., Hieshima K., Haskell C. et al.* Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion // *Cell*. 1997. V. 91. № 4. P. 521.
64. *Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J. et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of

- disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. V. 11. № 9. P. 607.
65. Ben Ounis O., Elloumi M., Lac G. et al. Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2009. V. 70. № 4. P. 235.
 66. Mujumdar P.P., Duerksen-Hughes P.J., Firek A.F., Hessinger D.A. Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011. V. 71. № 2. P. 101.
 67. Chow L.S., Gerszten R.E., Taylor J.M. et al. Exerkines in health, resilience and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022. V. 18. № 5. P. 273.
 68. Irwin M.R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. V. 19. № 11. P. 702.
 69. van Leeuwen W.M.A., Lehto M., Karisola P. et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP // *PLoS One*. 2009. V. 4. № 2. P. e4589.
 70. Irwin M.R., Olmstead R., Carroll J.E. Archival Report Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 80. № 1. P. 40.
 71. Said E.A., Al-Abri M.A., Al-Saidi I. et al. Sleep deprivation alters neutrophil functions and levels of Th1-related chemokines and CD4 + T cells in the blood // *Sleep Breath*. 2019. V. 23. № 4. P. 1331.
 72. Lasselin J., Rehman J., Åkerstedt T. et al. Brain, Behavior, and Immunity Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations // *Brain Behav. Immun.* 2015. V. 47. P. 93.
 73. Dolezal B.A., Neufeld E.V., Boland D.M. et al. Interrelationship between Sleep and Exercise: A systematic review // *Adv. Prev. Med.* 2017. V. 2017. P. 1364387.
 74. Xie Y., Liu S., Chen X.J. et al. Effects of Exercise on Sleep Quality and Insomnia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Psychiatry*. 2021. V. 12. P. 664499.
 75. Cheval B., Maltagliati S., Sieber S. et al. Physical inactivity amplifies the negative association between sleep quality and depressive symptoms // *Prev. Med.* 2022. V. 164. P. 107233.
 76. Koohsari M.J., Yasunaga A., McCormack G.R. et al. Sedentary behaviour and sleep quality // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 1180.
 77. Uchida S., Shioda K., Morita Y. et al. Exercise effects on sleep physiology // *Front. Neurol.* 2012. V. 3. P. 48.
 78. Liu Y., Wang Y., Jiang C. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 316.
 79. Артеменков А.А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23. № 5. С. 1005.
 80. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 64. P. 208.
 81. Lockwood K.G., Marsland A.L., Cohen S., Gianaros P.J. Sex differences in the association between stressor-evoked interleukin-6 reactivity and C-reactive protein // *Brain. Behav. Immun.* 2016. V. 58. P. 173.
 82. Tamminen N., Reinikainen J., Appelqvist-schmidlechner K. et al. Associations of physical activity with positive mental health: A population-based study // *Ment. Health Phys. Act.* 2020. V. 18. № 24. P. 100319.
 83. Peluso M.A., Guerra de Andrade L.H. Physical Activity and Mental Health: Associations between Exercise and Mood // *Clinics*. 2005. V. 60. № 1. P. 61.
 84. Caplin A., Chen F.S., Beauchamp M.R., Puterman E. Psychoneuroendocrinology The effects of exercise intensity on the cortisol response to a subsequent acute psychosocial stressor // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. V. 131. P. 105336.
 85. Corazza D.I., Sebastião É., Teodorov E., Santos-galduróz R.F. Influence of chronic exercise on serum cortisol levels in older adults // *Eur. Rev. Aging Phys. Act.* 2014. V. 11. № 1. P. 25.
 86. Rimmele U., Zellweger B.C., Marti B. et al. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. V. 32. № 6. P. 627.
 87. Klaperski S., von Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R. Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial // *J. Behav. Med.* 2014. V. 37. P. 1118.

REFERENCES

1. Kim M., Sung J., Jin M. et al. Impact of Physical Activity on All-Cause Mortality According to Specific Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. P. 811058.
2. Zhao M., Veeranki S.P., Magnussen C.G., Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study // *BMJ*. 2020. V. 370. P. m2031.
3. Lee D.H., Rezende L.F.M., Joh H. et al. Mortality: A Prospective Cohort of US Adults // *Circulation*. 2022. V. 146. № 7. P. 523.
4. Davletiyarova K.V., Kapilevich L.V., Soltanova V.L. et al. Adaptation possibilities of students going to exercise therapy // *Bull. Sib. Med.* 2011. V. 10. № 3. P. 116.
5. Bonaccio M., Castelnovo A.Di, Pounis G. et al. A score of low-grade inflammation and risk of mortality:

- prospective findings from the Moli-sani study // *Haematologica*. 2016. V. 101. № 11. P. 1434.
6. *Bo W., Zhou S., Meng J., Zhang J.* Does Low Grade Systemic Inflammation Have a Role in Chronic // *Front. Mol. Neurosci.* 2021. V. 14. P. 785214.
 7. *Rönnbäck C., Hansson E.* The Importance and Control of Low-Grade Inflammation Due to Damage of Cellular Barrier Systems That May Lead to Systemic Inflammation // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 533.
 8. *Niu Y., Bai N., Ma Y. et al.* Safety and efficacy of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022. V. 22. № 1. P. 84.
 9. *Pollack R., Donath M., Leroith D., Leibowitz G.* Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications // *Diabetes Care.* 2016. V. 39. P. S244.
 10. *Mantovani A., Garlanda C.* Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins // *N. Engl. J. Med.* 2023. V. 388. № 5. P. 439.
 11. *Peake J.M., Gatta Della P., Suzuki K., Nieman D.C.* Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: Regulatory mechanisms and exercise effects // *Exerc. Immunol. Rev.* 2015. V. 21. P. 8.
 12. *Steensberg A., van Hall G., Osada T. et al.* Physical exercise induces the release of a cascade of cytokines // *J. Physiol.* 2000. V. 529. № 1. P. 237.
 13. *Kapilevich L.V., Zakharova A.N., Kabachkova A.V. et al.* Changes in the plasma levels of myokines after different physical exercises in athletes and untrained individuals // *Human Physiology.* V. 43. № 3. P. 312.
 14. *Nieman D.C., Henson D.A., Davis J.M. et al.* Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 5. P. 1728.
 15. *Cabral-Santos C., de Lima Junior E.A., Fernandes I.M. da C. et al.* Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review // *J. Cell. Physiol.* 2019. V. 234. № 7. P. 9956.
 16. *Hamer M., Sabia S., Batty G.D. et al.* Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study // *Circulation.* 2012. V. 126. № 8. P. 928.
 17. *Elhakeem A., Cooper R., Whincup P. et al.* Physical activity, sedentary time, and cardiovascular disease biomarkers at age 60 to 64 years // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. V. 7. № 16. P. e007459.
 18. *Morettini M., Storm F., Sacchetti M. et al.* Effects of walking on low-grade inflammation and their implications for Type 2 Diabetes // *Prev. Med. Rep.* 2015. V. 2. P. 538.
 19. *Hayashino Y., Jackson J.L., Hirata T. et al.* Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Metabolism.* 2014. V. 63. № 3. P. 431.
 20. *March D.S., Lai K.-B., Neal T. et al.* Circulating endotoxin and inflammation: associations with fitness, physical activity and the effect of a 6-month programme of cycling exercise during haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. V. 37. № 2. P. 366.
 21. *Smart N.A., Larsen A.I., Le Maitre J.P., Ferraz A.S.* Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure // *Cardiol. Res. Pract.* 2011. V. 2011. P. 532620.
 22. *Schumacher S.M., Naga Prasad S.V.* Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: an Updated Review // *Curr. Cardiol. Rep.* 2018. V. 20. № 11. P. 117.
 23. *Sanchez L.D., Tracy J.A., Berkoff D., Pedrosa I.* Ischemic colitis in marathon runners: A case-based review // *J. Emerg. Med.* 2006. V. 30. № 3. P. 321.
 24. *Lamers C.R., de Roos N.M., Koppelman L.J.M. et al.* Patient experiences with the role of physical activity in inflammatory bowel disease: results from a survey and interviews // *BMC Gastroenterol.* 2021. V. 21. № 1. P. 172.
 25. *Laveneziana P., Palange P.* Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD // *Eur. Respir. J.* 2012. V. 40. № 3. P. 522.
 26. *Jenkins A.R., Holden N.S., Jones A.W.* Inflammatory responses to acute exercise during pulmonary rehabilitation in patients with COPD // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. V. 120. № 10. P. 2301.
 27. *Cook M.D., Martin S.A., Williams C. et al.* Protective in a Mouse Model of Colitis // *Brain Behav. Immun.* 2013. V. 33. P. 46.
 28. *Legeret C., Mühlmann L., Gerber M. et al.* Favorable impact of long-term exercise on disease symptoms in pediatric patients with inflammatory bowel disease // *BMC Pediatr.* 2019. V. 19. № 1. P. 297.
 29. *Tijardović M., Marijančević D., Bok D. et al.* Intense Physical Exercise Induces an Anti-inflammatory Change in IgG N-Glycosylation Profile // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 1522.
 30. *Delgado-Alfonso A., Pérez-Bey A., Conde-Caveda J. et al.* Independent and combined associations of physical fitness components with inflammatory biomarkers in children and adolescents // *Pediatr. Res.* 2018. V. 84. № 5. P. 704.
 31. *Ramanjaneya M., Abdalhakam I., Bettahi I. et al.* Effect of Moderate Aerobic Exercise on Complement Activation Pathways in Polycystic Ovary Syndrome Women // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. V. 12. P. 740703.
 32. *Holt M.F., Michelsen A.E., Shahini N. et al.* The Alternative Complement Pathway Is Activated Without a Corresponding Terminal Pathway Activation in Patients With Heart Failure // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 800978.
 33. *Schartz N.D., Tenner A.J.* The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease // *J. Neuroinflammation.* 2020. V. 17. № 1. P. 354.
 34. *Gillum R.F., Mussolino M.E., Madans J.H.* Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-

- specific mortality and coronary heart disease: The NHANES-I epidemiologic follow-up study // *Ann. Epidemiol.* 2005. V. 15. № 4. P. 266.
35. *Park J.M., Lee H.S., Park J.Y. et al.* White blood cell count as a predictor of incident type 2 diabetes mellitus among non-obese adults: A longitudinal 10-year analysis of the Korean genome and epidemiology study // *J. Inflamm. Res.* 2021. V. 14. P. 1235.
 36. *Gan W.Q., Man S.F.P., Senthilselvan A., Sin D.D.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004. V. 59. № 7. P. 574.
 37. *Mack D.R., Saul B., Boyle B. et al.* Analysis of Using the Total White Blood Cell Count to Define Severe New-onset Ulcerative Colitis in Children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020. V. 71. № 3. P. 354.
 38. *Johannsen N.M., Swift D.L., Johnson W.D. et al.* Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and WBC subfraction number in postmenopausal women: results from DREW // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 2. P. e31319.
 39. *Marruganti C., Baima G., Grandini S. et al.* Leisure-time and occupational physical activity demonstrate divergent associations with periodontitis: A population-based study // *J. Clin. Periodontol.* 2023. V. 50. № 5. P. 559.
 40. *Noz M.P., Hartman Y.A.W., Hopman M.T.E. et al.* Sixteen-Week Physical Activity Intervention in Subjects With Increased Cardiometabolic Risk Shifts Innate Immune Function Towards a Less Proinflammatory State // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. V. 8. № 21. P. e013764.
 41. *de Matos M.A., Garcia B.C.C., Vieira D.V. et al.* High-intensity interval training reduces monocyte activation in obese adults // *Brain. Behav. Immun.* 2019. V. 80. P. 818.
 42. *Adamo L., Rocha-Resende C., Mann D.L.* The Emerging Role of B Lymphocytes in Cardiovascular Disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. V. 38. P. 99.
 43. *Giuffrida P., Corazza G.R., Di Sabatino A.* Old and New Lymphocyte Players in Inflammatory Bowel Disease // *Dig. Dis. Sci.* 2018. V. 63. № 2. P. 277.
 44. *Steiner R., Pilat N.* The potential for Treg-enhancing therapies in transplantation // *Clin. Exp. Immunol.* 2023. V. 211. № 2. P. 122.
 45. *Gonçalves C.A.M., Dantas P.M.S., dos Santos I.K. et al.* Effect of Acute and Chronic Aerobic Exercise on Immunological Markers: A Systematic Review // *Front. Physiol.* 2020. V. 10. P. 1602.
 46. *Florin A., Lambert C., Sanchez C. et al.* The secretome of skeletal muscle cells: A systematic review // *Osteoarthr. Cartil. Open.* 2020. V. 2. № 1. P. 100019.
 47. *Severinsen M.C.K., Pedersen B.K.* Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines // *Endocr. Rev.* 2020. V. 41. № 4. P. 594.
 48. *Izumiya Y., Bina H.A., Ouchi N. et al.* FGF21 is an Akt-regulated myokine // *FEBS Lett.* 2008. V. 582. № 27. P. 3805.
 49. *Catoire M., Mensink M., Kalkhoven E. et al.* Identification of human exercise-induced myokines using secretome analysis // *Physiol. Genomics.* 2014. V. 46. № 7. P. 256.
 50. *Broholm C., Laye M.J., Brandt C. et al.* LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 1. P. 251.
 51. *Hjorth M., Norheim F., Meen A.J. et al.* The effect of acute and long-term physical activity on extracellular matrix and serglycin in human skeletal muscle // *Physiol. Rep.* 2015. V. 3. № 8. P. e12473.
 52. *Gopal S.* Syndecans in Inflammation at a Glance // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 227.
 53. *Tanino Y., Chang M.Y., Wang X. et al.* Syndecan-4 regulates early neutrophil migration and pulmonary inflammation in response to lipopolysaccharide // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. V. 47. № 2. P. 196.
 54. *Rao R.R., Long J.Z., White J.P. et al.* Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis // *Cell.* 2014. V. 157. № 6. P. 1279.
 55. *Bae J.Y.* Aerobic Exercise Increases Meteorin-Like Protein in Muscle and Adipose Tissue of Chronic High-Fat Diet-Induced Obese Mice // *Biomed Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 6283932.
 56. *Aoi W., Naito Y., Takagi T. et al.* A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise // *Gut.* 2013. V. 62. № 6. P. 882.
 57. *Said N.A., Elmarakby A.A., Imig J.D. et al.* SPARC ameliorates ovarian cancer-associated inflammation // *Neoplasia.* 2008. V. 10. № 10. P. 1092.
 58. *Aoyama T., Inokuchi S., Brenner D.A., Seki E.* CX3CL1-CX3CR1 interaction prevents CCl4 induced liver inflammation and fibrosis // *Hepatology.* 2010. V. 52. № 4. P. 1390.
 59. *Cardona A.E., Pioro E.P., Sasse M.E. et al.* Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. № 7. P. 917.
 60. *Haskell C.A., Cleary M.D., Charo I.F.* Molecular uncoupling of fractalkine-mediated cell adhesion and signal transduction: Rapid flow arrest of CX3CR1-expressing cells is independent of G-protein activation // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 15. P. 10053.
 61. *Lee Y.S., Morinaga H., Kim J.J. et al.* The fractalkine/CX3CR1 system regulates β cell function and insulin secretion // *Cell.* 2013. V. 153. № 2. P. 413.
 62. *Wong B.W.C., Wong D., McManus B.M.* Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant

- vascular disease // *Cardiovasc. Pathol.* 2002. V. 11. № 6. P. 332.
63. Imai T., Hieshima K., Haskell C. et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion // *Cell*. 1997. V. 91. № 4. P. 521.
 64. Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. V. 11. № 9. P. 607.
 65. Ben Ounis O., Elloumi M., Lac G. et al. Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2009. V. 70. № 4. P. 235.
 66. Mujumdar P.P., Duerksen-Hughes P.J., Firek A.F., Hessinger D.A. Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011. V. 71. № 2. P. 101.
 67. Chow L.S., Gerszten R.E., Taylor J.M. et al. Exerkines in health, resilience and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022. V. 18. № 5. P. 273.
 68. Irwin M.R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. V. 19. № 11. P. 702.
 69. van Leeuwen W.M.A., Lehto M., Karisola P. et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP // *PLoS One*. 2009. V. 4. № 2. P. e4589.
 70. Irwin M.R., Olmstead R., Carroll J.E. Archival Report Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 80. № 1. P. 40.
 71. Said E.A., Al-Abri M.A., Al-Saidi I. et al. Sleep deprivation alters neutrophil functions and levels of Th1-related chemokines and CD4 + T cells in the blood // *Sleep Breath*. 2019. V. 23. № 4. P. 1331.
 72. Lasselín J., Rehman J., Åkerstedt T. et al. Brain, Behavior, and Immunity Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations // *Brain Behav. Immun.* 2015. V. 47. P. 93.
 73. Dolezal B.A., Neufeld E.V., Boland D.M. et al. Interrelationship between Sleep and Exercise: A systematic review // *Adv. Prev. Med.* 2017. V. 2017. P. 1364387.
 74. Xie Y., Liu S., Chen X.J. et al. Effects of Exercise on Sleep Quality and Insomnia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Psychiatry*. 2021. V. 12. P. 664499.
 75. Cheval B., Maltagliati S., Sieber S. et al. Physical inactivity amplifies the negative association between sleep quality and depressive symptoms // *Prev. Med.* 2022. V. 164. P. 107233.
 76. Koohsari M.J., Yasunaga A., McCormack G.R. et al. Sedentary behaviour and sleep quality // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 1180.
 77. Uchida S., Shioda K., Morita Y. et al. Exercise effects on sleep physiology // *Front. Neurol.* 2012. V. 3. P. 48.
 78. Liu Y., Wang Y., Jiang C. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 316.
 79. Artemenkov A.A. [Age-dependent dysregulation of the immune response in humans] // *Med. Immunol.* 2021. V. 23. № 5. P. 1005.
 80. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta- analysis // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 64. P. 208.
 81. Lockwood K.G., Marsland A.L., Cohen S., Gianaros P.J. Sex differences in the association between stressor-evoked interleukin-6 reactivity and C-reactive protein // *Brain. Behav. Immun.* 2016. V. 58. P. 173.
 82. Tamminen N., Reinikainen J., Appelqvist-schmidlechner K. et al. Associations of physical activity with positive mental health: A population- based study // *Ment. Health Phys. Act.* 2020. V. 18. № 24. P. 100319.
 83. Peluso M.A., Guerra de Andrade L.H. Physical Activity and Mental Health: Associations between Exercise and Mood // *Clinics*. 2005. V. 60. № 1. P. 61.
 84. Caplin A., Chen F.S., Beauchamp M.R., Puterman E. Psychoneuroendocrinology The effects of exercise intensity on the cortisol response to a subsequent acute psychosocial stressor // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. V. 131. P. 105336.
 85. Corazza D.I., Sebastião É., Teodorov E., Santos-galduróz R.F. Influence of chronic exercise on serum cortisol levels in older adults // *Eur. Rev. Aging Phys. Act.* 2014. V. 11. № 1. P. 25.
 86. Rimmel U., Zellweger B.C., Marti B. et al. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. V. 32. № 6. P. 627.
 87. Klaperski S., von Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R. Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial // *J. Behav. Med.* 2014. V. 37. P. 1118.

The Influence of Physical Activity on the Level of Chronic Inflammation in Health and in Non-Infectious Diseases

N. V. Pahomov^a, D. S. Kostunina^{a, *}, A. A. Artemenkov^a

^aCherepovets State University, Cherepovets, Russia

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

In this review we discuss the effects of exercise on systemic inflammation. The influence of moderate continuous training on humoral immunity and cellular immunity is separately considered. Recent data on the molecular mechanisms of this influence, such as myokines secreted by skeletal muscles and adipokines secreted by adipocytes, are discussed. Clinical data are provided on the effect of moderate physical activity on common diseases — cardiovascular diseases, diabetes, cancer, Alzheimer's disease and others.

Keywords: physical activity, inflammation, immunity, myokines, adipokines.

УДК 612.821

Столетию со дня рождения
Саркисова Доната Семёновича посвящается

МИКРОБИОТА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ЭНДОТОКСИН–ИНИЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ИЛИ КИШЕЧНЫЙ ФАКТОР ИНДУКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ

© 2024 г. С. Г. Морозов^{1,*}, А. С. Созинов², М. Ю. Яковлев^{1,**}

¹ФБГНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", Москва, Россия

²ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет", Казань, Россия

*E-mail: sergey_moroz@list.ru

**E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.10.2023 г.

После доработки 12.01.2024 г.

Принята к публикации 02.02.2024 г.

Микробиота кишечника (МК) является жизненно важным органом — участником процессов адаптации и эволюции, индуктором воспаления и прогрессирования старения. Ключевым элементом взаимодействия МК с организмом являются липополисахариды (ЛПС), уровень которых в общем кровотоке существенно повышается при так называемых "микробиота-ассоциированных заболеваниях" (МАЗ), что свидетельствует об участии эндотоксиновой агрессии (ЭА) в их патогенезе, а скорее всего — их инициации. Одной из наиболее частых причин развития ЭА могут быть количественно-качественные изменения структуры МК, влекущие за собой повышение кишечной проницаемости, которые во многом определяются алиментарным фактором. Антиэндотоксиновая составляющая в схеме терапии больных различными нозологическими формами болезни существенно повышает эффективность лечебно-профилактического процесса, что может стать одним из наиболее перспективных направлений антивозрастных мероприятий.

Ключевые слова: микробиота кишечника, воспаление, сепсис, эндотоксин, кишечная проницаемость, старение, липополисахарид, системная эндотоксинемия, эндотоксиновая агрессия.

DOI: 10.31857/S0131164624030113, EDN: BTRYXK

Микробиота кишечника (МК) длительное время была предана практически полному забвению, что определялось, прежде всего, безрезультатностью поиска взаимосвязи между МК и продуктами ее жизнедеятельности с заболеваниями и продолжительностью жизни, постулированной И.И. Мечниковым [1]. Идея ученого была настолько заманчива, что инициировала сотни операций по удалению толстой кишки и десятки экспедиций в очаги проживания долгожителей. Но, увы, результаты были не соизмеримы ожиданиям, вызвали разочарование, а исследования были практически полностью прекращены на несколько десятилетий, пока не появились новые научные факты и методические возможности. Сначала был установлен факт присутствия кишечного эндотоксина (ЭТ), или липополисахарид

(ЛПС), в общем кровотоке "здоровых людей" и постулирована его способность индуцировать системное воспаление [2], что противоречило одному из основополагающих постулатов общей патологии, рассматривающему "воспаление" как исключительно ответную реакцию на повреждение, а обратное долгое время не допускалось и блокировалось авторитетными учеными. Затем, была сформулирована эндотоксиновая теория физиологии и патологии человека [3], подтвержденная Нобелевскими достижениями (Номинация — 2008) зарубежных ученых [4–6] — открытием центрального рецептора врожденного иммунитета человека (TLR4), который взаимодействуя с ЛПС "управляет" активностью иммунной системы и интенсивностью аутоиммунных процессов в том числе [7]. И наконец, появилась

технология секвенирования микробиома, используемая для поиска взаимосвязей между МК и ее метаболитов с нозологиями, что представляет собой традиционный подход фарминдустрии (прямо или косвенно финансирующей почти все крупные исследования) к научному поиску, мечтой или конечной целью которого, является создание "одной таблетки" для лечения конкретной нозологии. Увенчается ли он успехом, покажет время, но сам процесс научного поиска позволит в конечном итоге, убедиться в том, что основные усилия должны быть направлены на изучение роли МК в единых механизмах гомеостаза, воспаления и старения. Методология изучения этих процессов на уровне целого организма (в клинике), в их диалектическом единстве, была создана и реализуется отечественными учеными с начала 90-х гг. прошлого столетия [3, 7], результаты которых являются стержневым элементом систематизации научных фактов приводимых в настоящей публикации.

Микробиота

Микроорганизмы (бактерии, археи, грибы, дрожжи, вирусы) являются самыми древними и многочисленными представителями живой природы и полноправными "хозяевами планеты", благодаря которым стартовал увлекательный эволюционный процесс "сборки человека", из весьма примитивных частиц под именем "гены". Подтверждением является тот факт, что геном человека на 99% состоит из генов прокариот (бактерий и вирусов), поэтому "рассмотрение человеческого организма и микробиома отдельно не только не верно, но и не позволяет решить многие медицинские проблемы" [8], а на наш взгляд, практически все за исключением тех, которые требуют ургентного оперативного вмешательства. Осознание этого четко сформулированного посыла научным и врачебным сообществами стало приходить относительно недавно, инициировало дорогостоящие исследования глубокого секвенирования микробиома, результаты которых пока не обнаружили (и вряд ли обнаружат) "нозологическую привязку" к какому-то одному микроорганизму МК (за исключением возбудителей острых кишечных инфекций). Тем не менее, уже сегодня бесспорен факт влияния МК, опосредовано многочисленных сигнальных молекул и метаболитов, на состояние организма, его гомеостаз и поведение [9]. МК насчитывает около 1000 видов и представляет собой совокупность бактерий, архей, грибов, дрожжей и вирусов (массой в 1.5–3.0 кг), находящихся в симбионтных отношениях между собой и хозяином, численность которых в несколько раз (а по некоторым данным и на порядки) превосходит общую численность клеток организма

человека. МК является самым крупным "органом" нашего организма, который на первых этапах эволюции (перехода к многоклеточной организации — эукариотов) сформировал защитную трубку, со временем превратившуюся в кишечник и обеспечило эволюцию животных.

Для "здоровой" МК характерно видовое многообразие, обеспечивающее способность организма адаптации к изменению пищевого рациона и колонизационную резистентность, которая с возрастом существенно снижается, обуславливая повышение кишечной проницаемости и провоспалительного фона. Процесс формирования состава МК индивидуален, занимает немало времени и зависит от многих факторов, среди которых ведущими являются: материнская МК и пищевой рацион. Младенец наследует материнскую МК в силу самопроизвольного акта дефекации при родах, анатомической близости родового канала и анального отверстия. Ситуация по своей логике напоминает процедуру фекальной трансплантации, что подтверждается сравнительным анализом состава МК младенцев при естественных и искусственных родах. Сходство МК матери и новорожденного при кесаревом сечении составляет всего 41% [10]. МК этих младенцев характеризуется меньшим микробным разнообразием и сниженным уровнем *Bacteroides* или их полным отсутствием [11]. В дальнейшем ситуация существенно изменяется и зависит от вида вскармливания: при грудном — доминируют *Bifidobacteria*, тогда как при искусственном — *Bacteroides* [12]. Процесс заселения микробами кишечника младенца имеет индивидуальные особенности и по клиническим проявлениям напоминает дисбиоз у взрослых людей, сопровождается ранними реакциями адаптации, степень выраженности которых определяется концентрацией ЛПС в общем кровотоке [13]. В первые два года жизни структура МК динамично изменяется под воздействием в первую очередь алиментарных факторов, как бы "ищет свои" оптимальные количественные параметры, наиболее адекватные окружающей среде. На третьем году жизни этот "поиск" в определенной степени завершается, — достигается относительная стабилизация структуры МК [14], которая с годами меняется и частично диверсифицируется в сторону увеличения доли *Bacteroides* и *Clostridium* [11]. *Bacteroides* и *Firmicutes* являются самыми многочисленными клеточными популяциями МК, их суммарная численность на порядок превышает таковую всех остальных микроорганизмов кишечника. Биологическая функция их различна и в определенном смысле даже диаметрально противоположная. И если *Bacteroides* являются главным источником ЛПС, в силу самой большой популяции среди иных грамотрицательных бактерий (Грам-), то *Firmicutes* (по меньшей мере в лице бифидумбактерий) являются основным

препятствием поступления ЭТ из кишечника в общий кровоток, поскольку их адгезивная способность к эпителию кишечника существенно выше чем у Грам-, т.е. они создают дополнительный барьер для проникновения ЛПС в кровь [15].

Идеальным соотношением *Bacteroides/ Firmicutes* считается 1 : 1, что, по-видимому, создает определенный баланс между числом молекул ЛПС и их способностью преодолевать кишечный барьер. Однако с возрастом этот баланс нарушается в пользу *Bacteroides*. Относительный дефицит бифидумбактерий может быть одной из причин возрастного повышения кишечной проницаемости [15], которую сегодня обозначают как "синдром дырявого кишечника". Однако развитие этого синдрома может быть обусловлено и иными причинами, среди которых: инфекции (бактериальные, паразитарные, вирусные), особенности диеты, антибиотик-индуцированный дисбиоз и избыточный бактериальный рост [7, 16–18]. Как причина развития синдрома дырявого кишечника среди бактериальных инфекций наиболее ярко проявляет себя брюшной тиф, паразитарных — лямблиоз, вирусных — ротавирусная инфекция, герпес и ВИЧ-инфекция [18]. Наименее изученным является вирусный фактор повреждения кишечного барьера. Исключение составляет ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), для которых характерна синхронность процессов альтерации эпителия кишечника, нарастания уровня вирусной и концентрации ЛПС в общем кровотоке [19, 20]. Имеется и ряд косвенных признаков того, что аналогичные процессы могут быть при тяжелых и фатальных формах ковид-инфекции [7, 21]. И если это найдет прямое подтверждение (находится в фазе изучения), то перспектива существенного повышения эффективности лечения больных SARS-CoV станет реальностью.

Все вышеперечисленные причины развития синдрома "дырявого кишечника" связаны с повреждением кишечного барьера. Однако повышение кишечной проницаемости для ЭТ не всегда обусловлено только альтерацией эпителия кишечника, а может являться прямым следствием потребления избыточно жирной пищи, поскольку липиды участвуют в транспорте рециркулирующей гидрофобной формы ЛПС (лишенной в гепатоцитах полисахаридной части) по маршруту: "печень — кишечник — печень" [17]. Но и этим не ограничивается участие алиментарного фактора в развитии повышенной кишечной проницаемости. Им может быть избыточный рост той или иной бактерии. Можно полагать, что причиной избыточного бактериального роста могут быть вкусовые предпочтения хозяина, которые определяют состав потребляемой им пищи и/или излишнее ее потребление. Индивидуальный состав пищевого рациона может ингибировать

рост одних бактерий и создавать благоприятные условия для избыточного роста других. Так, с незапамятных времен известна способность абрикоса подавлять рост клебсиелл, а морковного сока — синегнойной палочки, полученные при помощи "примитивных" методов исследования с использованием чашек петри и питательных сред, но требующих высокого полета мысли *исследователя*. Следует возобновить эти исследования, которые просты в исполнении и требуют минимальных финансовых затрат, а их результаты могут стать доступным средством повышения лечебно-профилактического процесса, поскольку потенциально способны предотвращать развитие эндотоксиновой агрессии (ЭА), являющейся предболезнью и/или универсальным фактором патогенеза заболеваний [7].

Высокий уровень ЛПС в крови больных "микробиота-ассоциированными заболеваниями" (МАЗ) трактуется исследователями всего лишь как маркер повышенной кишечной проницаемости, что не совсем корректно, как с методической, так и методологической точек зрения, поскольку не только кишечник может быть источником избыточного поступления ЭТ в общий кровоток, но и жировая ткань (депо гидрофобной формы ЛПС), подвергаясь липолизу при стрессе [17, 22]. Целесообразно напомнить определение ЭА, которое было сформулировано на страницах журнала "Физиология человека" [23] и уточнено спустя 20 лет [7]: "Эндотоксиновая агрессия кишечного и/или иного происхождения — патогенный процесс индукции системного воспаления, являющегося предболезнью и универсальным фактором общей патологии, который манифестируется той или иной нозологической формой заболевания в силу генетической и/или приобретенной предрасположенности". Это определение не исключает участие и иных структурных компонентов и метаболитов МК в патогенезе заболеваний, которые являются лигандами Toll-рецепторов врожденного иммунитета (рис. 1), а лишь подчеркивает центральную роль TLR4 в регуляции активности иммунной системы в силу своей уникальной способности влиять на ядро при помощи не одного, как все остальные TLR, а двух сигнальных путей. Кроме того, для взаимодействия ЛПС с TLR4 необходим целый ряд молекул и адаптерных белков, синтезируемых главным образом в печени, что обеспечивает вовлеченность этого органа в регуляцию уровня базисной активности иммунной системы, и позволяет квалифицировать ЭТ как "экзогормон". Принципиально важным для фундаментальной науки является выяснение возможной синергии и/или антагонизма между трансмембранными рецепторами семейства TLR, вполне вероятной конкуренцией за "средства доставки" лигандов к рецепторам и адаптерным белкам, др.

Взаимодействие МК с хозяином распространяется и на иные адаптивные системы: гемостаз, нейроэндокринную и центральную нервную систему (ЦНС) [7, 24–26], обеспечивает синтез (в т.ч. из не перерабатываемых пищевых субстратов): серотонина, бутирата и витаминов, "подпитку" генома в эволюционном процессе и изменения эпигенома, которые могут наследоваться несколькими поколениями. Важно отметить и тот факт, что взаимодействие МК с организмом является процессом с "двусторонним движением". Геном человека способен влиять на видовой состав МК [27], а это означает, что он может определять уровень кишечной проницаемости и объем поступления ЭТ в общий кровоток, т.е. задавать режим функционирования адаптивных систем и интенсивности системного воспаления, а значит, способен определять прогрессирование заболеваний и скорость старения.

МАЗ или ЛПС-инициированная патология

МАЗ можно считать многие нозологии и экспериментальные модели, к числу которых относятся: ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 1 и 2 типов, артериальная гипертензия и метаболический синдром [17, 28–34]; атеросклероз и острый инфаркт миокарда (ОИМ) [35–40]; аллергические и аутоиммунные болезни [7, 35, 41, 42]; вирусные заболевания и эндогенная воспалительная патология глаза [20, 36, 43–48]; психические и нейродегенеративные заболевания [25, 49–53], акушерская и урологическая патология [54–57]; ДВС-синдром и острая полиорганная недостаточность (синоним: эндотоксический шок) [7, 57]. Такой широкий спектр заболеваний подтверждает гениальное предположение И.И. Мечникова об участии кишечного фактора в механизмах развития заболеваний и старения [1], наглядно манифестирует универсальную роль хронической ЭА (ХЭА) в индукции

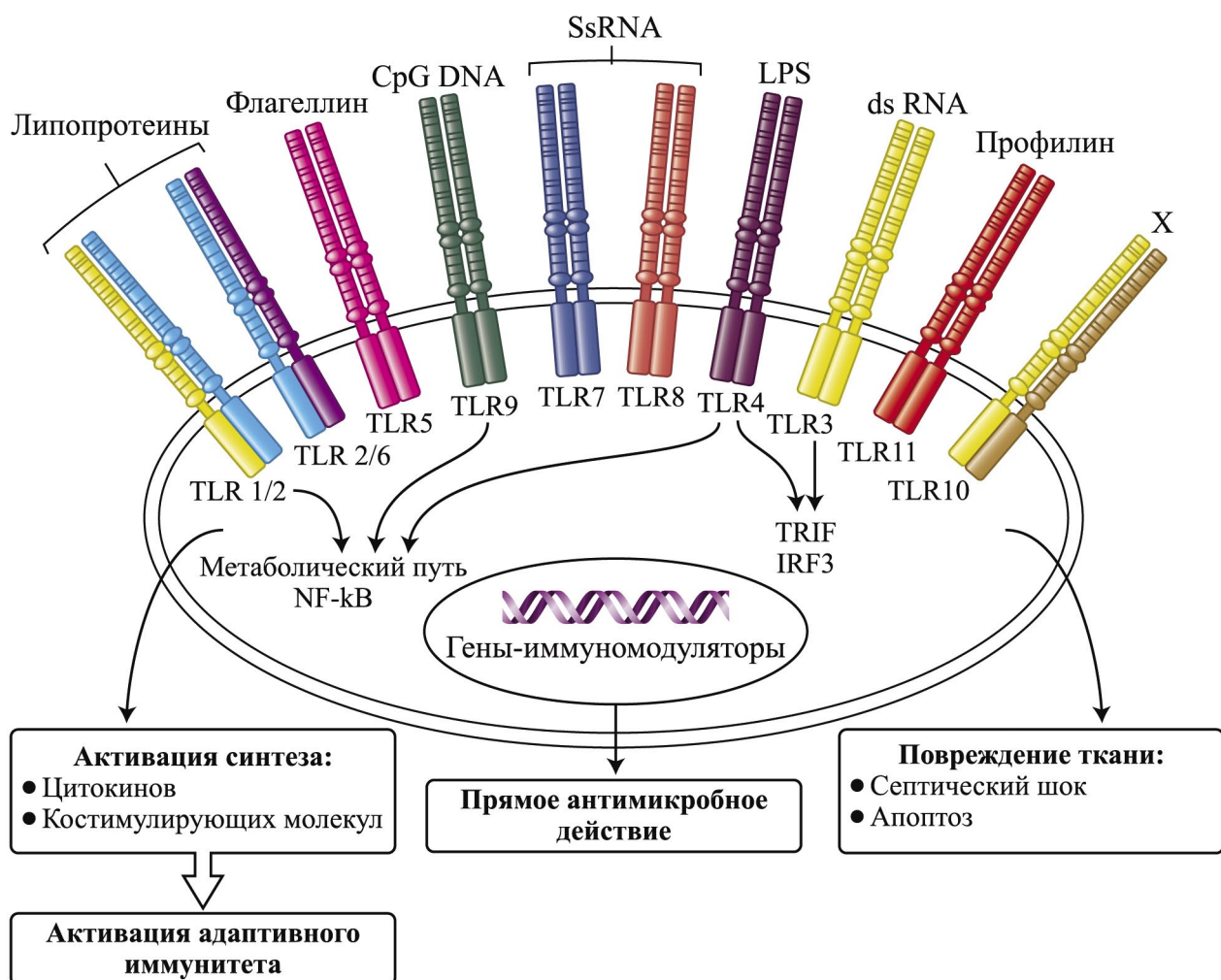


Рис. 1. Семейство TOL-подобных рецепторов, их лиганды и сигнальные пути (по [6] в авторской модификации).

низкоинтенсивного воспаления, которая предопределена самой природой адаптивного иммунитета [58], работающего как во благо (в т.ч. на противоопухолевую защиту), так и на самоуничтожение, что обеспечивает самообновление популяции и наряду с естественным отбором, является базисным элементом эволюции [59]. Для реализации эволюционного процесса obligatные факторы жизнеобеспечения (гомеостаза) должны быть одновременно и патогенными, т.е. жизнеуничтожающими, которых *a priori* не может быть много, и, по-видимому, их всего два: ЛПС и стресс [60]. Таким образом, универсальная роль ЛПС в биологии человека позволяет рассматривать его не только как "экзогормон" адаптации, но и эволюции, который является связующим звеном между внешней средой (в первую очередь опосредовано МК) и организмом в диалектическом единстве процессов гомеостаза и общей патологии. Ключевым элементом патогенеза МАЗ является повышенная кишечная проницаемости и обусловленная ей ХЭА.

Ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД) являются факторами риска развития многих заболеваний, характеризуются повышенным провоспалительным фоном, предрасположенностью к сезонным вирусным инфекциям и наличием ХЭА. Немногим более 10-ти лет назад стала понятна причина развития низкоинтенсивного воспаления у лиц с ожирением, — повышенный уровень содержания ЛПС в общем кровотоке (на 10–50% верхней границы возрастной нормы) при существенном снижении интегральных показателей активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ). Этот факт, наряду со способностью ЭТ активировать липогенез, позволил квалифицировать жировую ткань как депо гидрофобной части молекулы ЛПС [17], приблизится к пониманию причины индукции низкоинтенсивного воспаления при ожирении, квалифицировать его как вариант эндотоксиновой толерантности (неспособности организма повышать температуру тела в ответ на избыток ЛПС в крови), природа которой фундаментальной науке в настоящее время неизвестна [7]. Правомочность квалификации жировой ткани как депо ЭТ находит свое подтверждение в динамике лечебного голодания. Уменьшение массы тела синхронизировано со снижением концентрации ЛПС и увеличением содержания антител к гидрофобной форме молекулы ЛПС на 17–20 день голодания [17]. Эти факты можно трактовать следующим образом. Снижение ЛПС-нагрузки возвращает иммунной системе способность полноценно реагировать на избыток ЭТ в кровотоке. Этот феномен подлежит тщательному изучению, поскольку может пролить свет на механизм развития эндотоксиновой толерантности, т.к. единственным в настоящее время способом устранения низкоинтенсив-

ного воспаления является перевод его в острую фазу (с последующей реституцией) ЛПС-содержащими препаратами, который весьма успешно используется в гинекологии для лечения хронической патологии органов малого таза. Ожирение неизбежно (дело времени) приводит к развитию инсулинорезистентности и СД-2 и нередко СД-1. Являются ли все они последовательными этапами воздействия ХЭА на врожденный иммунитет с различными сроками развития и манифестации, которая реализует свой зловерный эффект активируя аутоиммунные процессы, вопрос становится риторическим при ознакомлении со следующими уже хорошо и достаточно давно известными фактами: ожирение и инсулинорезистентность может быть индуцирована при помощи парентерального введения ЛПС и повышения кишечной проницаемости любой природы; ожирение является следствием повышенного уровня ЭТ в общем кровотоке и одновременно может быть одной из причин развития и/или поддержания ХЭА, поскольку депонирует гидрофобную форму ЛПС (являющейся носителем всего спектра биологической активности полной молекулы ЭТ), которая рекрутируется в кровь при стрессе; ЭА является триггером развития СД-1, которая в условиях эксперимента на порядок снижает диабетогенную дозу стрептозоцина, обладающего селективной цитотоксичностью на гормон-продуцирующие клетки *pancreas*. Говоря об аутоиммунной патологии, следует отметить, что частота заболеваний этой природы увеличивается параллельно с интенсивностью ожирения и метаболического синдрома [61]. Аналогичные результаты были получены на экспериментальных моделях: аутоиммунного энцефалита (рассеянного склероза) [62], системной красной волчанки [63] и коллаген-индуцированного артрита [64], которые находят свое подтверждение в результатах клинических исследований: активность ЛПС в плазме крови ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и хроническим воспалением [65]; ЛПС является существенным фактором патогенеза СД-1 и СД-2, ревматоидного артрита, аканталитической пузырчатки и анкилозирующего спондилита [7, 30, 31, 41, 42]. Эти факты подтверждают участие ХЭА и жировой ткани (в т.ч. как источника ЛПС) в индукции и/или поддержании низкоинтенсивного воспаления и аутоиммунных заболеваний. *P.D. Canni et al.* [28] было обнаружено, что ожирение, инсулинорезистентность, СД-2, метаболический синдром и СД-1 могут быть прямым следствием ХЭА, и не совсем удачно обозначено исследователями термином "метаболическая эндотоксемия". Развитие этого синдрома с равным успехом достигалось двумя путями: непрерывным 4-недельным парентеральным введением ЭТ и аналогичной по времени диетой с высоким содержанием ли-

пидов, обеспечивающей 2–3-кратное повышение уровня ЛПС в плазме. Диета-обусловленное развитие ХЭА свидетельствует об участии липидов в транспорте ЛПС в кровь, что находит свое подтверждение в способности ингибитора желудочно-кишечных липаз снижать массу тела у пациентов с ожирением и уровень ЛПС в общем кровотоке, улучшать показатели липидного профиля [17], а значит и уменьшать риск развития заболеваний атеросклеротической природы.

Атеросклероз имеет много факторов риска своего прогрессирования, но, если посмотреть повнимательнее на эти угрозы, то становится очевидным, что все они могут быть прямым следствием ЭА кишечного и/или иного происхождения (яркий пример — перитонит, который существенно увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [66]). Атерогенная активность ЭА обуславливается в первую очередь его способностью (прямо или опосредованно) повреждать эндотелий, вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток, изменять липидный профиль,

активировать макрофаги и систему гемостаза, что позволило сформулировать эндотоксическую теорию атерогенеза [36], которая по своей сути вместила в себя все имеющиеся представления о патогенезе атеросклероза. Правомочность этой теории подтверждается клиническими исследованиями, результаты которых позволяют использовать интегральные показатели СЭЕ (в т.ч. АЭИ) в определении прогноза течения патологического процесса — активности процессов атерогенеза [37, 38]. Важным для понимания патогенеза атеросклероза является представление о механизме развития гиперхолестеринемии, считавшуюся многие десятилетия основным фактором атерогенеза, одним из которых может быть успешная конкуренция ЛПС за ЛПВП, являющихся транспортером холестерина (ХС) в кору надпочечников, где они служат сырьем для синтеза кортикостероидов (КС) (рис. 2) [35].

Связывание ЛПВП эндотоксином при ЭА может быть одной из причин снижения синтеза КС и нарушения баланса между провоспалительным

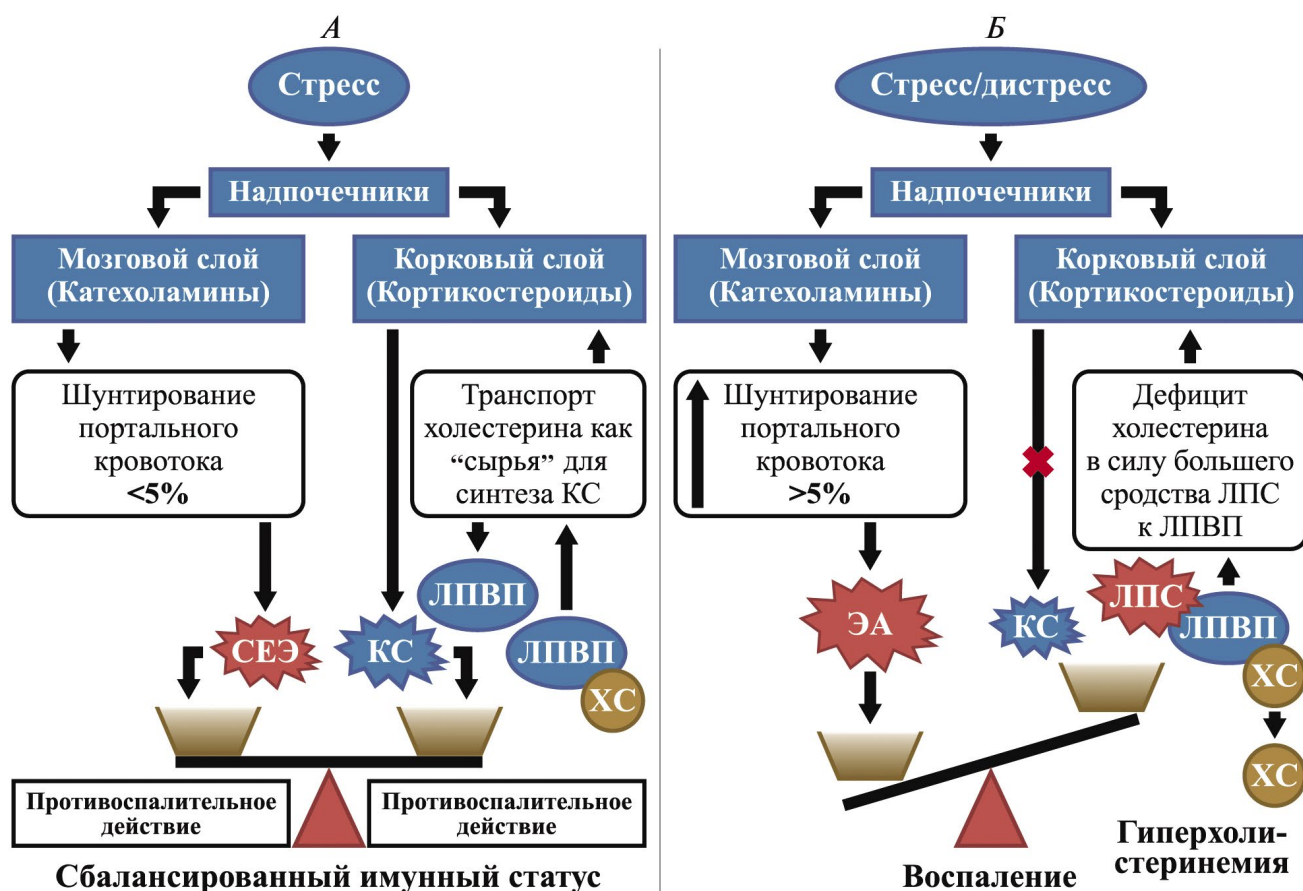


Рис. 2. В условиях системной эндотоксинемии (А) иммунный статус сбалансирован, при эндотоксиновой агрессии (Б) провоспалительный преобладает, поскольку не уравновешивается противовоспалительным действием коры надпочечников (по [35] в авторской модификации).

эффектом ЛПС и противоположным действием гормонов коры надпочечников с развитием гиперхолестеринемии в силу уменьшения поступления ХС в кору надпочечников. Безусловно, этот механизм развития гиперхолестеринемии является весьма упрощенным и не является, вероятнее всего единственным. Следует вспомнить историю создания "статинов", которые изначально были направлены на поиск субстанций блокады синтеза ХС, а в настоящее время — на подавление ЭТ-индуцированного воспаления. ЛПС-фактор является участником патогенеза ОИМ [40] и, вероятнее всего, рестеноза стентированных коронарных артерий [39].

Аллергические заболевания в основе своей имеют генетическую и/или приобретенную предрасположенность к гиперчувствительности, которая тесно связана с МК. Впервые эта взаимосвязь была зафиксирована более 30 лет назад у детей больных ОРВИ, участием ЛПС в патогенезе бронхообструктивного синдрома (БОС) [43], являющегося "предтечей" бронхиальной астмы. Последующие исследования обнаружили наличие аналогичной взаимосвязи у больных атопическим дерматитом и что наиболее важно: нормализация показателей СЭЭ у больных в пострестимуляционном периоде на порядок снижала частоту аллергических кризов или полностью устраняла рецидив [35].

Психиатрическая и нейро-дегенеративная патология. ЦНС и кишечная нервная система функционально тесно взаимодействуют между собой на принципах прямой и обратной связи с участием блуждающего нерва, нейротрансмиттеров и цитокинов. Блуждающий нерв является связующим звеном между периферической нервной системой и ЦНС, функционирует как прямая связь между кишечником и мозгом [67]. МК влияет на функцию и поведение мозга, активируя нейроны блуждающего нерва [68]. Следует обратить внимание на способность ЛПС обуславливать когнитивные нарушения у мышей [69] и влиять на развитие мозга плода [70], что подтверждает правомочность рассмотрения ЭТ как обязательного фактора онтогенеза и эволюции [7]. Происходящий в последние годы бум в изучении механизмов влияния МК и ее сигнальных молекул на мозг экспериментальных животных породил термин "ось микробиота—кишечник—мозг" [25], который *a priori* констатирует прямую двустороннюю взаимосвязь кишечника и ЦНС. МК синтезирует нейротрансмиттеры, воздействующие на мозг, которые в частности повышают секреторную функцию задней доли гипофиза, а взаимодействие ЭТ с TLR4 нейроглии задает необходимый уровень активности нейрона. Эта способность ЛПС является одним из важных факторов патогенеза (если не индукции) эндогенных психозов у больных шизофренией [53]. И, пожалуй, наиболее важным свидетельством участия

МК в регуляции работы ЦНС является способность фекальной трансплантации устранять имеющиеся у животных когнитивные нарушения. Однако перенос фекалий от здорового донора реципиенту с дисбиозом для восстановления микробного многообразия в клинических условиях все еще имеет ряд ограничений, которые в первую очередь касаются потенциальных проблем с безопасностью [50]. Участвует МК и в патогенезе болезней Альцгеймера и Паркинсона. Прямая связь между МК и мозгом манифестируется невозможностью моделирования аутоиммунного энцефалита у гнотобионтных животных [71]. Имеются основания предполагать, что развитию нейродегенеративной патологии предшествует дисбактериоз кишечника [72], который является одной из частых причин повышения кишечной проницаемости и как следствие развития ЭА [7].

ЭА как результат дисбактериоза кишечника. Характерным признаком МАЗ является повышенная кишечная проницаемость, маркером которой является высокий уровень ЛПС в крови (наличие ЭА), который констатировался отечественными учеными задолго до переживаемого в настоящее время бума по изучению роли МК в патогенезе самых различных заболеваний. При всех кажущихся и очевидных различиях МАЗ имеют одну общность — ЭА. А.Д. Сперанский говорил: "До тех пор, пока природа всех без исключения патологических процессов не будет объединена каким-либо общим признаком, пока к методу разделения болезней по различию мы не добавим метод объединения их по сходству, у нас не будет теории медицины" [73]. Таким образом, МАЗ стоит квалифицировать как ЛПС-инициированные заболевания с попыткой определения источников развития ЭА. Серологическое определение ее этиологии у больных эндогенной воспалительной патологии глаза, ОИМ, женским бесплодием и детей с различной патологией, требующей хирургического вмешательства, обобщенных в обзоре литературы [74], свидетельствует о том, что одной из главных причин развития ЭА является повышенная кишечная проницаемость (рис. 3). Однако не все источники развития ЭА были учтены авторами этого обзора, их значительно больше: один источник ЭА определялся у 28% пациентов (в подавляющем большинстве ими являлись бактериоиды), тогда как 2–5 — у 69.4%; а у 4.8% волонтеров этиология ЭА не была выявлена.

Таким образом, объяснить происхождение ЭА только лишь избыточным ростом одной или нескольких бактерий не представляется возможным. Однако важная роль дисбиоза в общей патологии очевидна, что прямо или косвенно подтверждается многочисленными исследованиями и в т.ч.: дисбактериоз кишечника предшествует когнитивным нарушениям у пациентов с болезнями

Паркинсона и Альцгеймера [75]; пробиотики изменяют состав КМ и уменьшают патологические изменения в гиппокампе, улучшают когнитивные способности, снижают окислительный стресс и замедляют развитие иных проявлений "болезни Альцгеймера у мышей" [76]; ЛПС вызывает когнитивные нарушения у мышей [69] и, что не менее интересно, влияет на развитие мозга плода [70]; комбинация *Lactobacillus helveticus* R0052 и *Bifidobacterium longum* R0175 значительно снижает ЛПС-индуцированное повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови и гиппокампе, уменьшает апоптоз клеток гиппокампа и когнитивные нарушения [77]. МАЗ включают в себя очень большое число заболеваний, имеющих ряд общих признаков, среди которых: повышенная кишечная проницаемость, ЭА и системное воспаление. Первая является причиной развития второй, а ЭА в свою очередь индуцирует системное воспаление, которая манифестируется той или иной нозологией в силу генетической и/или приобретенной (в т. ч. эпигенетической) предрасположенности. Таким образом, дисбактериоз кишечника, как одна из наиболее частых причин развития ХЭА, является ключевой про-

блемой фундаментальной и клинической медицины. Верификация источников развития ХЭА (и ее устранение) представляет собой одну из первостепенных задач повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий и замедления скорости старения, что весьма убедительно продемонстрировал И.И. Мечников на своем личном примере. Вместе с тем, есть и иные причины повышения кишечной проницаемости, которые следует отнести к МАЗ — вирусы.

Вирусная составляющая развития МАЗ не обсуждается ни в одном из знакомых нам литературных источниках, за исключением работ отечественных авторов, которые прямо или косвенно показали ее наличие у детей с БОС при ОРВИ [43], больных хроническими гепатитами В и С [44, 45], ВИЧ-инфекцией и СПИД [19, 20]. Наиболее интересны результаты исследований Г.Р. Хасановой и др. [20], которые свидетельствуют о том, что ВИЧ-индуцированное повреждение кишечного барьера во времени синхронизировано с нарастанием виремии и развитием ЭА, которые носят циклический характер и обуславливают развитие синдрома системного воспалительного ответа

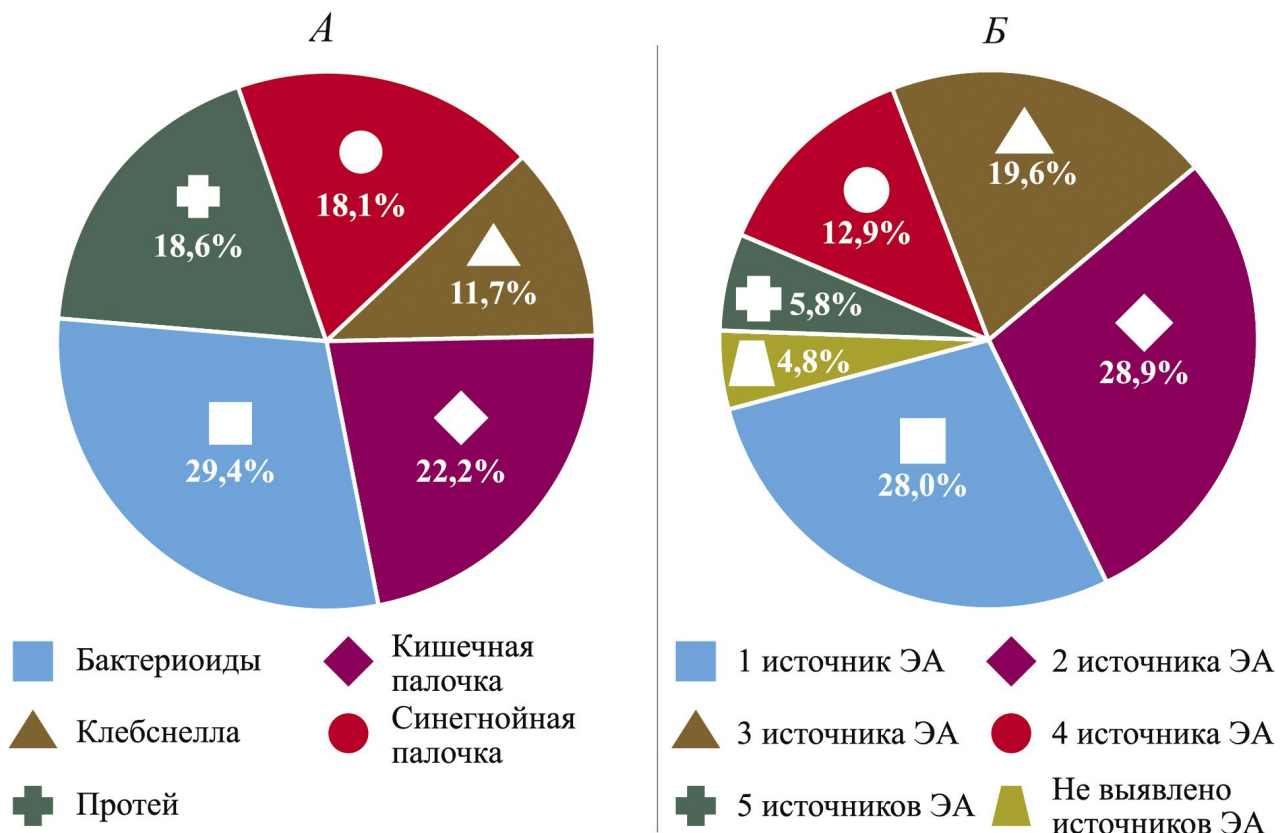


Рис. 3. Процент (А) и число бактерий (Б) формирующих эндотоксиновую агрессию (по [74] в авторской модификации).

(ССВО), являющегося основой патогенеза СПИД (рис. 4) [19, 76]. Таким образом, СПИД можно отнести к числу МАЗ, а поскольку численность вирусов в структуре МК ничуть не меньше бактерий, то можно предположить, что определенная их часть способна паразитировать в эпителии, вызывать их альтерацию и время от времени повреждать кишечный барьер и повышать кишечную проницаемость, что может играть и определенную позитивную роль, — подпитывать "свежими" полными (с полисахаридной частью) молекулами пул ЛПС, который способен снижать свою суммарную биологическую активность в силу возможной и вполне вероятной деградации — частичной утраты ацильных и фосфатных групп в структуре липида А.

Системное воспаление

До 1988 г. [2] воспаление квалифицировалось исключительно как защитная реакция организма в ответ на действия повреждающего агента и за исключением перитонита не ассоциировалось с МК. В настоящее время многие заболевания трактуются как МАЗ и это; действительно справедливо. Редкими исключениями являются

генетические, некоторые гематологические и, казалось бы, онкологические заболевания. И действительно, первичным в онкогенезе является мутация, в результате которой приобретает новое и более жизнеспособное качество клетки, но для формирования первичной опухоли необходимы и факторы роста, основными донаторами которых являются клетки иммунной системы, поэтому воспалительный процесс и квалифицируется как "предрак", и нередко, как облигатный. Таким образом, воспаление занимает центральное место в общей патологии, но до недавнего времени этот термин не имел межотраслевого определения, т.к. объективные предпосылки для этого возникли всего 30 лет назад, когда была сформулирована эндотоксинавая теория физиологии и патологии человека [3], открыты рецепторы врожденного иммунитета и верифицированы их лиганды, выявлено верховенство врожденного звена иммунной системы над адаптивным, и определена центральная роль TLR4 в регуляции активности врожденного иммунитета (рис. 1) [58]. "Воспаление — аварийный механизм иммунной защиты, направленный на выявление, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер" [7], т.е. оно всегда зловредно, даже тогда, когда казалось бы жизненно необходимо. Интенсивность воспаления определяется: уровнем содержания (активности) ЛПС в общем кровотоке и способностью TLR4 взаимодействовать с гидрофобной частью молекулы ЭТ (липидом А) при участии целого ряда адаптерных белков и ко-факторов. Дефицит sTLR4, sCD14 и иных факторов взаимодействия ЛПС с рецептором на поверхности мембраны иммунных клеток может снижать или блокировать иммунный ответ, быть одной из причин развития эндотоксинавой толерантности, которая является абсолютным неблагоприятным прогностическим признаком течения (гипотермия) сепсиса, имеющего следующее межотраслевое определение: "Сепсис это синдром системного воспалительного ответа на эндотоксинавую агрессию кишечного и/или иного происхождения, который в отсутствии эффективной терапии сопровождается бактериемией и полиорганной недостаточностью" [7]. Правомочность этого определения подтверждается высокой эффективностью ЛПС-фильтров и концентрата антител к ЭТ в схеме лечения больных, поскольку трофические нарушения в слизистой кишечника при шоке различной этиологии являются главной причиной его неблагоприятного течения.

Взаимоотношения МК с иммунной системой определяют интенсивность аутоиммунного воспаления, в основе развития которого лежит стохастический процесс производства астрономического числа рецепторов способных ставить "метку на уничтожение" на чужеродные, собственные

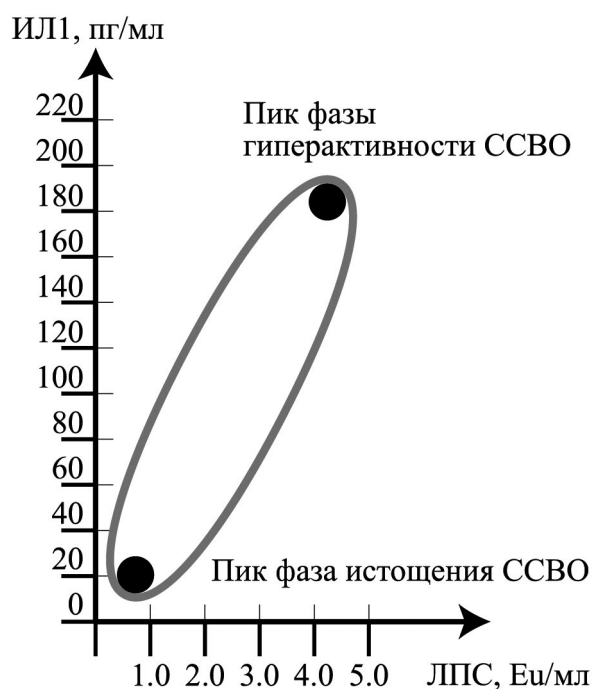


Рис. 4. Периодичность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при ВИЧ-инфекции, когда фаза ЛПС-индуцированной гиперактивации иммунной системы сменяется ее истощением, связана с циклами репликации вируса и обусловленной ими повреждением кишечного барьера (по [19] в авторской модификации).

и даже синтетической природы антигены, обеспечивающего "чистоту клеточного пула", т.е. противоопухолевую защиту. При активации врожденного иммунитета низкоинтенсивное воспаление, сопровождающее организм на протяжении всего его периода жизни, приобретает более агрессивное течение с наиболее яркой клинической манифестацией при аутоиммунных заболеваниях, в т.ч. болезни Бехтерева и аканталитической пузырчатке, для которых характерно наличие ЭА [41, 42]. Повышенная активность врожденного иммунитета была отмечена и при иных заболеваниях с аутоиммунным компонентом патогенеза [78–80], в индукции которой участие ЭА нам представляется весьма вероятной.

В механизмах реализации воспаления принимают участие самые различные и достаточно хорошо изученные гуморальные и клеточные элементы иммунной системы, что нельзя в полной мере сказать о полиморфно-ядерных лейкоцитах (ПЯЛ), которым в последние десятилетия на наш взгляд не уделяется должного внимания. ПЯЛ самая многочисленная и быстро обновляемая популяция белой крови, которую можно назвать "пехотой иммунной системы", составляет до 70% от всех циркулирующих в общем кровотоке клеток миелоцитарного происхождения. Время их циркуляции в общем кровотоке составляет 4–8 ч (при сроке присутствия в организме: 4–5 дней), которого достаточно для активации их бактериоцидной и адгезивной активности, формирования пристеночного пула ПЯЛ как первого этапа миграции в пограничные с окружающей средой органы и ткани со скоростью определяемой уровнем содержания хемоаттрактантов в гисторегионе. Универсальную роль этих клеток в антибактериальной защите трудно переоценить, поскольку наружная мембрана армирована Fc-рецепторами, что обеспечивает способность взаимодействия ПЯЛ со всеми (!) антигенами, антитела к которым присутствуют в гемоциркуляции (а их бесчисленное множество). ПЯЛ по своей сути являются фагоцитами-камикадзе покидающими организм в составе экскретов (моча, кал, пот, др.). В этой связи представляется крайне интересным тот факт, что, несмотря на постоянное присутствие ЭТ в крови, только 5–7% пула ПЯЛ несут на своей поверхности ЛПС и приблизительно такое же число гранулоцитов "практически здоровых" пациентов способно акцептировать ЭТ дополнительно в условиях *in vitro* [81]. Это свидетельствует о том, что у большей части циркулирующего пула ПЯЛ (у 80–85%) отсутствуют Fc-рецепторы, что может быть следствием "незрелости клетки", или, что более вероятно, ее активации, в результате которой гранулоциты "сбрасывают" рецепторы с наружной мембраны. Вместе с тем, ЛПС-гиперактивированные ПЯЛ повреждают сосудистую стенку, индуцируют про-

цессы тромбообразования и могут быть причиной развития ДВС-синдрома. В реализации ПЯЛ-обусловленного патогенного эффекта ЭА принимают участие гидролазные ферменты, среди которых существенная роль принадлежит каспазам. Особенно важна способность внутриклеточного ЛПС, который может доставляться в клетку за счет эндоцитоза при помощи Fc-зависимого механизма, активировать каспазу-11 без участия TLR4, быть причиной индукции пироптоза и воспаления [82].

Старение как МК-ассоциированный процесс

Старение обеспечивает самообновление популяции и совместно с изменениями генома в условиях естественного отбора (сохраняющего полезные мутации), лежит в основе эволюции вида. Самоуничтожение организма (в т.ч. через механизмы старения) предусмотрено самой природой иммунной системы, которая "работает" как против чужеродных, так и собственных антигенов, но с различной степенью интенсивности (наиболее ярко это проявляется при аутоиммунных заболеваниях). Аутоиммунный процесс является атрибутом жизни, в его основе лежит низкоинтенсивное воспаление. Оно предопределено самой природой "работы" адаптивного звена иммунной системы, основанной на стохастическом процессе соматических мутаций лимфоцитов [58], *a priori* запрограммированного на вялотекущее аутоиммунное повреждение. Таким образом, скорость старения может определяться активностью адаптивного иммунитета, которая регулируется врожденным иммунитетом и зависит от концентрации в кровотоке его лигандов, центральным из которых является TLR4, что свидетельствует об участии МК и ее производных (в первую очередь ЛПС) не только в адаптации, но и самоуничтожении организма.

Вполне вероятно, что одной из причин увеличения продолжительности жизни на планете является широкое использование противовоспалительных нестероидных лекарственных препаратов, энтеросорбентов и пищевых добавок с антиоксидантной активностью. Первую успешную попытку замедления процесса старения путем воздействия на МК осуществил И.И. Мечников. Далее была постулирована способность МК в условиях стресса индуцировать воспаление [2], и наконец, выдающийся ученый Клаудио Франчески связал старение с врожденным иммунитетом и низкоинтенсивным воспалением [83, 84], сформулировал воспалительную теорию старения, которая по своей сути не противоречит ни одной ранее существовавшей и более того, их в себя вмещает. Однако введенный им в научную семантику новый термин "*inflammaging*" ("воспалительное старение") вряд ли можно счи-

тать удачным, поскольку не верифицированы какие-либо его отличительные особенности, а сама "воспалительная теория старения" не является завершающей (как это обычно и бывает в науке), поскольку не учитывает роль: перенесенных острых воспалительных заболеваний (наиболее яркий пример: разлитой перитонит существенно сокращает продолжительность жизни [66]) и СЭЕ, а точнее ее патогенной формы — ЭА. Игнорирование (а возможно незнание или недооценка) универсальной роли ЭА в общей патологии обусловило относительную безуспешность поиска маркеров старения, кандидатов в которые слишком велико для создания алгоритма "антивозрастных мероприятий" в клинических условиях. Вполне возможно, что основной причиной этого являлось отсутствие даже рабочей версии определения термину "старение", которому совсем недавно дано следующее определение: "Старение — генетически обусловленный процесс самоуничтожения, реализуемый иммунной системой при участии кишечного эндотоксина и стресса, который характеризуется низкоинтенсивным воспалением и хроническими заболеваниями прогрессирующего течения" [7]. Наш многолетний успешный опыт применения средств снижения концентрации ЛПС в общем кровотоке

и повышения активности АЭИ в схеме лечения больных самыми различными хроническими заболеваниями свидетельствует о целесообразности использования интегральных показателей СЭЕ в качестве потенциальных маркеров старения, поиска или верификации средств обладающих геропротективной активностью. Перспективность "антиэндотоксического направления" в гериатрии и геронтологии подтверждается возрастной динамикой изменения интегральных показателей СЭЕ (рис. 5) [7], и нарастающими проявлениями эндотоксической толерантности (утрата способности организма повышать температуру тела в ответ на избыток ЛПС в кровотоке). Быть может она и является патогенетической основой "*inflammaging*"? Если этот посыл действительно окажется правоммерным, то его можно будет квалифицировать как самостоятельную разновидность воспаления, связанного с возрастным снижением способности иммунной системы реагировать на ЛПС.

Средства профилактики и устранения ЭА

Многочисленные источники литературы и собственные научные результаты, полученные

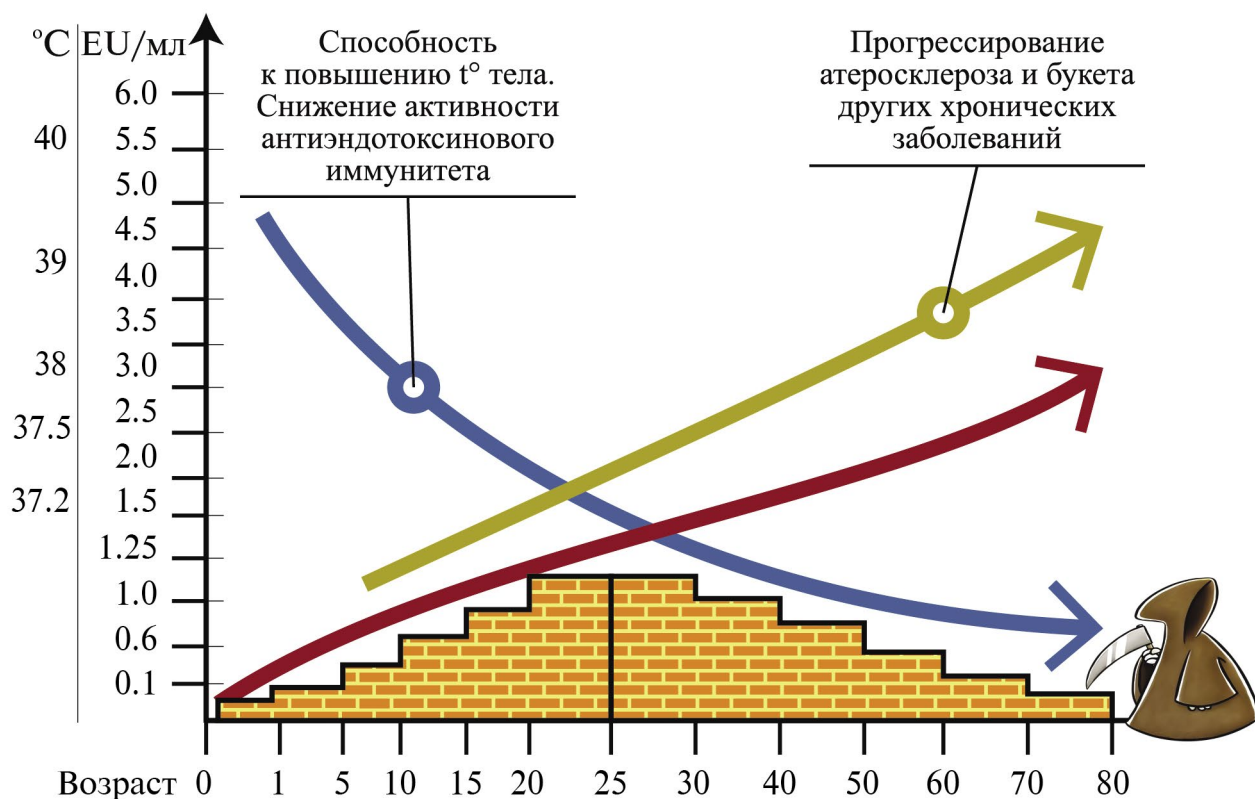


Рис. 5. Возрастные изменения интегральных показателей системной эндотоксинеми характеризуются увеличением уровня ЛПС в крови, снижением интегральных показателей активности гуморального звена антиэндотоксического иммунитета и способности организма к повышению температуры тела (по [7] в авторской модификации).

за последние 30 лет, позволяют констатировать факт участия МК (в первую очередь ЛПС) в патогенезе многих заболеваний, число которых по мере расширения секвенomных исследований микробиома будет неуклонно возрастать. Использование средств нормализации показателей СЭЕ в комплексной терапии больных целого ряда (которые, казалось бы, ничего не могут иметь между собой общего) заболеваний (приведенных по тексту ранее) существенно повышают эффективность лечебного процесса. Для планирования тактики лечебно-профилактических мероприятий необходимо знать причину развития ЭА, главными из которых являются: повышенная кишечная проницаемость, стресс и почечная недостаточность (рис. 6) [7].

Общим признаком МАЗ является повышенная (для ЛПС) кишечная проницаемость. Основными причинами ее развития являются повреждение слизистой (алиментарного, вирусного, бактериального, паразитарного, трофического и иного генеза), избыточный бактериальный рост и особенности диеты ("жирная пища" и алкоголь). Для устранения этого фактора развития ХЭА целесообразно использовать диету, лечебное голодание и обедненную животными жирами диету (или ин-

гибиторы ЖКТ липаз), про- и пребиотики, энтеросорбенты, а в ряде случаев антибактериальную, противовирусную (в т.ч. ректального доступа) и антипаразитарную терапию [7, 18, 33, 47, 51, 54, 57, 59, 76, 85]. Особое место среди средств снижения кишечной проницаемости могут занять пробиотики на основе *A. muciniphila*, которые также как и бифидумбактерии "укрепляют" кишечный барьер [15], поскольку состава муцина вполне достаточно для обеспечения их жизнедеятельности. Другой очень важной причиной развития ХЭА является хронический стресс (депрессии, психо-эмоциональные перегрузки, др.), для профилактики которой достаточно умеренных физических нагрузок, медитации, водных процедур, легких седативных препаратов и др. Почечная недостаточность является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком при острой патологии и шоке, поскольку почки являются основным ЛПС-выделяющим органом. Избежать фатальный исход можно при помощи ЛПС-фильтров и концентрата нативных антиэндотоксинарных антител. Среди иных средств профилактики и устранения ЭА следует особо отметить желчегонные препараты (поскольку печень является важным ЛПС-выделяющим органом) и хаотропные воздействия на кровь [86]. К числу последних

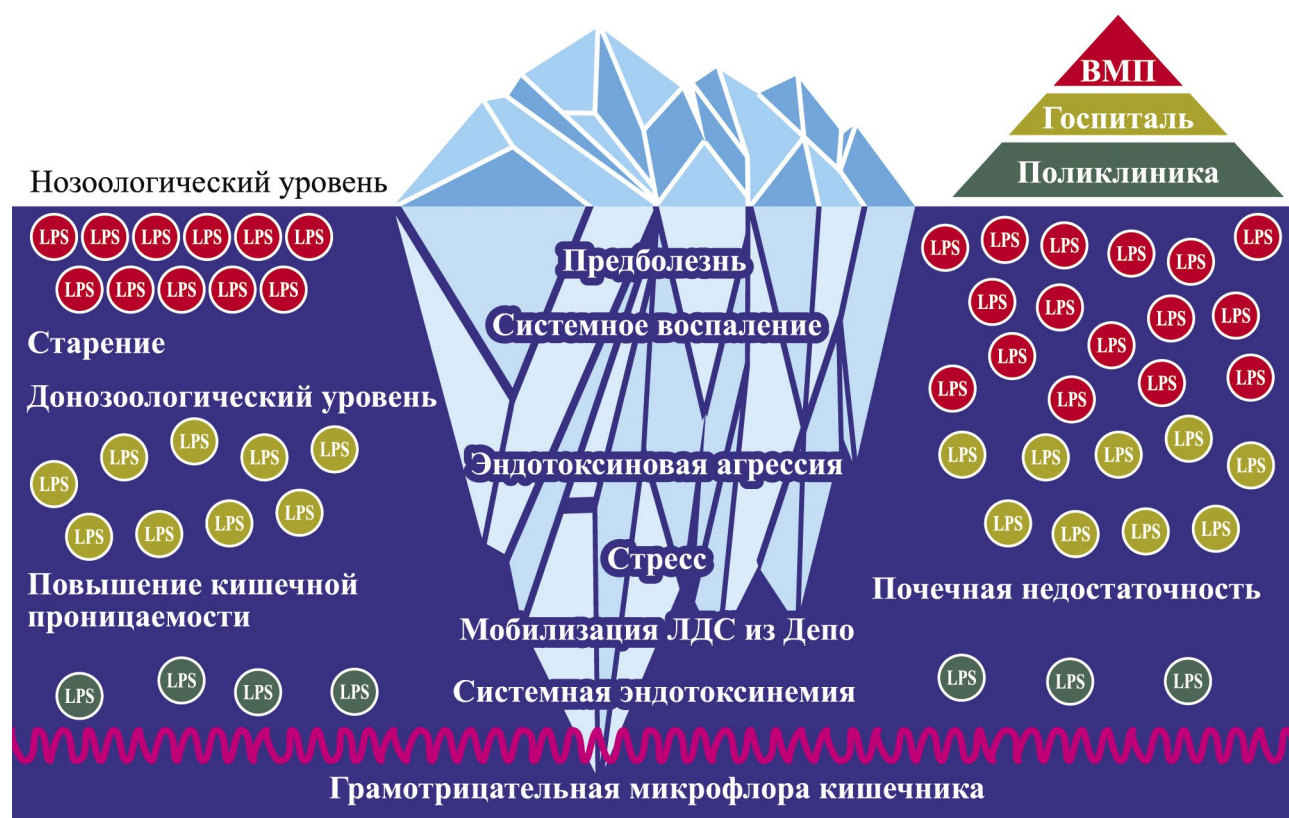


Рис. 6. Универсальная роль эндотоксиновой агрессии общей патологии — в индукции системного воспаления (по [7] в авторской модификации).

относится внутривенное лазерное обучение крови, повышающее активность АЭИ [15], а потенциально и иные физико-химические воздействия на кровь, в т.ч. плазмаферез и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК является органом — сателлитом (имеющий прямую и опосредованную связь с ЦНС и др. адаптивными системами организма), численность клеток которого существенно превышает таковую ее носителя, является связующим звеном с внешней средой и участвует в процессах адаптации и эволюции вида. Состав МК меняется с возрастом и является одной из причин увеличения кишечной проницаемости (развития ХЭА) — повышения активности низкоинтенсивного (в т.ч. аутоиммунного) воспаления, лежащего в основе старения. Возрастное увеличение уровня ЛПС в общем кровотоке постепенно нарастает, активность гуморального звена АЭИ снижается, а число и выраженность хронических заболеваний увеличивается, что *a priori* свидетельствует об участии ЛПС-фактора в механизмах старения. Секвенomные технологии изучения роли микробиома в патогенезе заболеваний обусловило появление термина "МАЗ", число которых неуклонно возрастает и недалек тот час, когда подавляющее большинство нозологий войдет в их состав. В основе развития МАЗ лежит повышенная кишечная проницаемость и увеличение уровня ЭТ в общем кровотоке. ЭА индуцирует системное воспаление, которое манифестируется той или иной нозологией в силу генетической и/или приобретенной (в т.ч. эпигенетической) предрасположенности. Универсальная роль ЭА в общей патологии подтверждается способностью средств нормализации показателей СЭЕ повышать эффективность терапии самых различных и, казалось бы, не имеющих ничего общего между собой заболеваний. "Антиэндотоксиновая составляющая" схемы лечения заболеваний нуждается в дальнейшем развитии и может стать одним из перспективных направлений антивозрастных мероприятий. Следует полагать, что появление новых средств, обладающих "антиэндотоксиновой активностью", среди которых хаотропные воздействия на кровь, будет способствовать повышению эффективности лечебно-профилактического процесса и увеличению продолжительности жизни.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии" (Москва).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ "НИИОПП" (Москва) и Института общей и клинической па-

тологии РАЕН ООО "КДО" — клинической базы ФГБНУ "НИИОПП".

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. Вклад авторов в создание рукописи равноценный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мечников И.И. Этюды о природе человека. М.: Наука, 1961. 290 с.
2. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский медицинский журнал. 1988. Т. 69. № 5. С. 353.
3. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы // Патогенез. 2019. Т. 17. № 1. С. 4.
4. Medzhitov R., Janeway C.A., Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // Curr. Opin. Immunol. 1997. V. 9. № 1. P. 4.
5. Medzhitov R., Janeway C.A., Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // Cell. 1999. V. 91. № 3. P. 295.
6. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A., Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. 1997. V. 388. № 6640. P. 394.
7. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 182 с.
8. Богадельников И.В., Самохвалов В.П. Микробиом и психосфера. Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2020. 312 с.
9. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза человека при инфекции // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2020. Т. 97. № 5. С. 458.
10. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // Cell Host Microbe. 2015. V. 17. № 5. P. 690.
11. Doroszkiewicz J., Groblewska M., Mroczko B. The role of gut microbiota and gut-brain interplay in selected diseases of the central nervous system // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 18. P. 10028.
12. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. V. 51. № 1. P. 77.
13. Уразаев Р.А., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей // Казанский медицинский журнал. 1992. Т. 73. № 2. С. 114.

14. *García-Peña C., Álvarez-Cisneros T., Quiroz-Baez R., Friedland R.P.* Microbiota and aging. A review and commentary // *Arch. Med. Res.* 2017. V. 48. № 8. P. 681.
15. *Аниховская И.А., Вышегуров Я.Х., Усов И.А., Яковлев М.Ю.* Бифидумбактерии как средство профилактики и лечения "эндотоксиновой агрессии" у пациентов с хроническими заболеваниями в стадиях ремиссии и обострения // *Физиология человека.* 2004. Т. 30. № 6. С. 125.
16. *Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H.* The role of the gut microbiota in nutrition and health // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. V. 9. № 10. P. 577.
17. *Окороков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М. и др.* Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 6. С. 105.
18. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др.* Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике // *Патогенез.* 2014. Т. 12. № 4. С. 25.
19. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 3. С. 119.
20. *Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. и др.* Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции // *Успехи совр. биол.* 2020. Т. 140. № 3. С. 278.
21. *Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. и др.* Влияние антибиотикотерапии на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении лёгких // *Acta Biomed. Sci.* 2022. Т. 7. № 1. С. 12.
22. *Маркелова М.М., Рюмина И.И., Салахов И.М., Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017. Т. 61. № 3. С. 91.
23. *Яковлев М.Ю.* Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека.* 2003. Т. 29. № 4. С. 98.
24. *Мешков М.В., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 6. С. 91.
25. *Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F.* Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. V. 19. № 5. P. pyv114.
26. *Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И. и др.* Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015. Т. 59. № 4. С. 87.
27. *Abdul-Aziz M.A., Cooper A., Weyrich L.S.* exploring relationships between host genome and microbiome: New insights from genome-wide association studies // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 1611.
28. *Caní P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al.* metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* 2007. V. 56. № 7. P. 1761.
29. *Caní P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat-diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes.* 2008. V. 57. № 6. P. 1470.
30. *Окороков П.Л., Аниховская И.А., Волков И.Е., Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа // *Физиология человека.* 2011. Т. 37. № 2. С. 138.
31. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В.* Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016. Т. 60. № 3. С. 61.
32. *Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Ермоленко Е.И. и др.* Микробиота кишечника при артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* 2020. Т. 26. № 6. С. 620.
33. *Caní P.D.* Human gut microbiome: Hopes, threats and promises // *Gut.* 2018. V. 67. № 9. P. 1716.
34. *Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В.* Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // *Ожирение и метаболизм.* 2021. Т. 18. № 3. С. 320.
35. *Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин и воспаление / *Дерматология. Национальное руководство.* Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Гл. 8. С. 70.
36. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая теория атеросклероза // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 1. С. 106.
37. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др.* Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза // *Патогенез.* 2018. Т. 16. № 4. С. 182.
38. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др.* Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 5. С. 99.
39. *Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В. и др.* Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы // *Бюлл. сиб. мед.* 2021. Т. 20. № 1. С. 200.
40. *Аниховская И.А., Голышев И.С., Теблов И.К., Яковлев М.Ю.* Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда // *Физиология человека.* 2014. Т. 40. № 3. С. 129.
41. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. и др.* Дисбаланс гуморального звена антиэндо-

- токсического иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 3. С. 123.
42. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Аниховская И.А. и др. Активность гуморального звена антиэндотоксического иммунитета при анкилозирующем спондилите ассоциирована с низкоинтенсивным воспалением и оксидативным стрессом или эндотоксический компонент патогенеза заболевания // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 5. С. 100.
 43. Анохин В.А., Булатова Г.Р., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и бронхообструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции у детей // Казанский медицинский журнал. 1992. Т. 73. № 2. С. 8.
 44. Созинов А.С. Системная эндотоксинемия при хронических вирусных гепатитах // Бюл. эксп. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 2. С. 183.
 45. Созинов А.С., Аниховская И.А., Еналеева Д.Ш. и др. Функциональная активность факторов, связывающих эндотоксин при хронических вирусных гепатитах В и С // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 6. С. 56.
 46. Шмойлов Д.К., Каримов И.З. Показатели активности гуморального звена антиэндотоксического иммунитета у больных гриппом А // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 51.
 47. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксическая составляющая лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. № 1. С. 12.
 48. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Расческов А.Ю. и др. Эндотоксическая агрессия как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов и её этиология // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 6. С. 109.
 49. Bander Z.A., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. V. 17. № 20. P. 7618.
 50. Sun P., Su L., Zhu H. et al. Gut microbiota regulation and their implication in the development of neurodegenerative disease // Microorganisms. 2021. V. 9. № 11. P. 2281.
 51. Toledo L., Monroy G., Salazar F., Lee J. Gut-brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 3. P. 1184.
 52. Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен О.А. и др. Показатели маркёров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 34.
 53. Зозуля С.А., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов // Психиатрия. 2023. Т. 21. № 5. С. 86.
 54. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндотоксическое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. М.: КДО-тест, 2007. Книга 3. 78 с.
 55. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Керимова С.П. Эндотоксинемия и антиэндотоксический иммунитет у пациенток с неразвивающейся беременностью в 1 триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19. № 3. С. 17.
 56. Мешков М.В., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Яковлев М.Ю. Эндотоксическая агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройств гемостаза у детей с урологическими заболеваниями // Урология. 2006. № 1. С. 15.
 57. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксическая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии / Новые лечебно-диагностические технологии. М.: КДО-Тест, 2007. Книга 2. 142 с.
 58. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский медицинский журнал. 2004. Т. 85. № 3. С. 161.
 59. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаление — старение, как звенья одной цепи // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 82.
 60. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении // Вестник РАЕН. 2016. Т. 16. № 1. С. 19.
 61. Manzel A., Muller D.N., Haflr D.A. et al. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases // Curr. Allergy Asthma Rep. 2014. V. 14. № 1. P. 404.
 62. Timmermans S., Bogie J.F., Vanmierlo T. et al. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the Renin Angiotensinsystem // J. Neuroimmune Pharmacol. 2014. V. 9. № 2. P. 209.
 63. Hanna Kazazian N., Wang Y., Roussel-Queval A. et al. Lupus autoimmunity and metabolic parameters are exacerbated on high fat diet-induced obesity due to TLR7 signaling // Front. Immunol. 2019. V. 10. P. 2015.
 64. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases // J. Clin. Med. 2017. V. 6. № 7. P. 68.
 65. Lassenius M.I., Pietilainen K.H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // Diabetes Care. 2011. V. 34. № 8. P. 1809.
 66. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 4. С. 30.
 67. Needham B.D., Kaddurah-Daouk R., Mazmanian S.K. Gut microbial molecules in behavioural and

- neurodegenerative conditions // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. V. 21. № 12. P. 717.
68. *Sgritta M., Dooling S.W., Buffington S.A. et al.* Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder // *Neuron*. 2019. V. 101. № 2. P. 246.
69. *Zhao J., Bi W., Xiao S. et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 5790.
70. *Izvol'skaia M., Sharova V., Zakharov L.* Prenatal programming of neuroendocrine system development by lipopolysaccharide: long-term effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 11. P. 3695.
71. *Parker A., Fonseca S., Carding S.R.* Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health // *Gut Microbes*. 2020. V. 11. № 2. P. 135.
72. *Sherwin E., Bordenstein S.R., Quinn J.L. et al.* Microbiota and the social brain // *Science*. 2019. V. 366. № 6465. P. eaar2016.
73. *Сперанский А.Д.* Элементы построения теории медицины. М.-Л.: Изд-во Всес. ин-та эксперимент. медицины, 1935. 344 с.
74. *Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А. и др.* Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса // *Казанский медицинский журнал*. 2022. Т. 103. № 3. С. 467.
75. *Tan L.Y., Yeo X.Y., Bae H.G. et al.* Association of gut microbiome dysbiosis with neurodegeneration: Can gut microbe-modifying diet prevent or alleviate the symptoms of neurodegenerative diseases? // *Life (Basel)*. 2021. V. 11. № 7. P. 698.
76. *Athari Nik Azm S., Djazayeri A., Safa M. et al.* Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in beta-amyloid (1-42) injected rats // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2018. V. 43. № 7. P. 718.
77. *Mohammadi G., Dargahi L., Naserpour T. et al.* Probiotic mixture of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 attenuates hippocampal apoptosis induced by lipopolysaccharide in rats // *Int. Microbiol.* 2019. V. 22. № 3. P. 317.
78. *Магаева С.В., Морозов С.Г.* Нейроиммунофизиология. М.: Изд-во ГУ НИИ биомед. химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. 160 с.
79. *Морозов С.Г., Лобанов А.В., Кожевникова Е.Н. и др.* Перинатальная нейроиммунопатология: от эксперимента к клинике // *Патогенез*. 2022. Т. 20. № 3. С. 24.
80. *Папышева О.В., Морозов С.Г., Грибова И.Е. и др.* Отдаленные неврологические последствия у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Вопросы практической педиатрии*. 2022. Т. 17. № 2. С. 23.
81. *Likhoded V.G., Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M. et al.* Fc-receptor-mediated binding of lipopolysaccharides by human leukocytes in physiology and pathology // *J. Endotoxin Res.* 2000. V. 6. № 2. P. 24.
82. *Huang X., Fend Y., Xiong G. et al.* Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition mediates the non-canonical inflammation pathway of pyroptosis // *Cell Biosci.* V. 9. P. 31.
83. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 908. P. 244.
84. *Franceschi C., Garagnani P., Vitale G. et al.* Inflammaging and 'Garb-aging' // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. V. 28. № 3. P. 199.
85. *Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К. и др.* Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии // *Физиология человека*. 2007. Т. 33. № 3. С. 135.
86. *Гордиенко А.И., Химич Н.В., Белоглазов В.А. и др.* Полиреактивная трансформация иммуноглобулинов класса G как вектор поиска потенциальных средств повышения активности анти-эндотоксинового иммунитета // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 5. С. 107.

REFERENCES

1. *Mechnikov I.I.* [Sketches about human nature]. Moscow: Nauka, 1961. 290 p.
2. *Yakovlev M.Yu.* Role of intestinal microflora and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation // *Kazan Med. J.* 1988. V. 69. № 5. P. 353.
3. *Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. et al.* [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2019. V. 17. № 1. P. 4.
4. *Medzhitov R., Janeway C.A., Jr.* Innate immunity: impact on the adaptive immune response // *Curr. Opin. Immunol.* 1997. V. 9. № 1. P. 4.
5. *Medzhitov R., Janeway C.A., Jr.* Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // *Cell*. 1999. V. 91. № 3. P. 295.
6. *Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A., Jr.* A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature*. 1997. V. 388. № 6640. P. 394.
7. *Yakovlev M.Yu.* [Sistemnaya endotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya] (Systemic Endotoxemia: Homeostasis and General Pathology). Moscow: Nauka, 2021. 182 p.
8. *Bogadelnikov I.V., Samokhvalov V.P.* [Microbiome and psychosphere]. Simferopol: IT "ARIAL", 2020. 312 p.

9. Bukharin O.V., Perunova N.B. [The role of microbiota in the regulation of homeostasis in the human body during infection] // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. (J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.). 2020. V. 97. № 5. P. 458.
10. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // Cell Host Microbe. 2015. V. 17. № 5. P. 690.
11. Doroszkiewicz J., Groblewska M., Mroczko B. The role of gut microbiota and gut–brain interplay in selected diseases of the central nervous system // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 18. P. 10028.
12. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. V. 51. № 1. P. 77.
13. Urazaev R.A., Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. Endotoxemia in early period of adaptation in infants and their mothers // Kazan Med. J. 1992. V. 73. № 2. P. 114.
14. García-Peña C., Álvarez-Cisneros T., Quiroz-Baez R., Friedland R.P. Microbiota and aging. A review and commentary // Arch. Med. Res. 2017. V. 48. № 8. P. 681.
15. Anikhovskaya I.A., Vyshegurov Ya.Kh., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation // Human Physiology. 2004. V. 30. № 6. P. 732.
16. Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. V. 9. № 10. P. 577.
17. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology. 2012. V. 38. № 6. P. 649.
18. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maisky I.A. et al. [The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation] // Patogenez (Pathogenesis). 2014. V. 12. № 4. P. 25.
19. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral diseases // Human Physiology. 2015. V. 41. № 3. P. 328.
20. Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Anokhin V.A. et al. [Intestinal factor in HIV progression infections] // Uspehi Sovr. Biol. 2020. V. 140. № 3. P. 278.
21. Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. The influence of antibiotic therapy on indicators of endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-CoV-2 lung damage // Acta Biomed. Sci. 2022. V. 7. № 1. P. 12.
22. Markelova M.M., Ryumina I.I., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia and fat metabolism in newborns: a cross-sectional study] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.). 2017. V. 61. № 3. P. 91.
23. Yakovlev M.Yu. Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology // Human Physiology. 2003. V. 29. № 4. P. 476.
24. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and in pathogenesis of the DIC syndrome // Human Physiology. 2005. V. 31. № 6. P. 700.
25. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016. V. 19. № 5. P. pyv114.
26. Anikhovskaya I.A., Dvoenosov V.G., Zhdanov R.I. et al. [Psycho-emotional stress as a clinical model of the initial phase of the general adaptation syndrome] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.). 2015. V. 59. № 4. P. 87.
27. Abdul-Aziz M.A., Cooper A., Weyrich L.S. Exploring relationships between host genome and microbiome: new insights from genome-wide association studies // Front. Microbiol. 2016. V. 7. P. 1611.
28. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. V. 56. № 7. P. 1761.
29. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fatdiet-induced obesity and diabetes in mice // Diabetes. 2008. V. 57. № 6. P. 1470.
30. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E. et al. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus // Human Physiology. 2011. V. 37. № 2. P. 247.
31. Gordienko A.I., Beloglazov V.N., Kubyshkin A.V. [Imbalance of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus types 1 and 2] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.). 2016. V. 60. № 3. P. 61.
32. Kotrova A.D., Shishkin A.N., Ermolenko E.I. et al. [Gut microbiota and hypertension] // Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020. V. 26. № 6. P. 620.
33. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises // Gut. 2018. V. 67. № 9. P. 1716.
34. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences // Obesity and Metabolism. 2021. V. 18. № 3. P. 320.
35. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation] / Dermatology. National leadership. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. Chapter 8. P. 70.
36. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin theory of atherosclerosis // Human Physiology. 2015. V. 41. № 1. P. 89.
37. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. [Correlations of indices of systemic

- endotoxemia with lipid profile in patients without clinical manifestation of atherosclerosis] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2018. V. 16. № 4. P. 182.
38. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 5. P. 543.
39. Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V. et al. Technology of coronary stenting and the role of inflammation in atherogenesis: problems and prospects // *Bull. Sib. Med.* 2021. V. 20. № 1. P. 200.
40. Anikhovskaya I.A., Golyshev I.S., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. The role of endotoxin aggression in pathogenesis of acute myocardial infarction // *Human Physiology*. 2014. V. 40. № 3. P. 348.
41. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 3. P. 337.
42. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Anikhovskaya I.A. et al. Activity of humoral antiendotoxin immunity is associated with low-intensity inflammation and oxidative stress in ankylosing spondylitis: endotoxin component of disease pathogenesis // *Human Physiology*. 2022. V. 48. № 5. P. 577.
43. Anokhin V.A., Bulatova G.R., Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia and broncho-obstructive syndrome in acute respiratory viral infection in children] // *Kazan Med. J.* 1992. V. 73. № 2. P. 8.
44. Sozinov A.S. Systemic endotoxemia during chronic viral hepatitis // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002. V. 133. № 2. P. 183.
45. Sozinov A.S., Anikhovskaya I.A., Enaleeva D.S. et al. Functional activity of endotoxin binding factors in chronic viral hepatitis B and C // *J. Microbiol. Epidemiol. Immunol.* 2001. № 6. P. 56.
46. Shmoilov D.K., Karimov I.Z. [Activity of the humoral component of anti-endotoxin immunity in patients with influenza A] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2020. V. 18. № 1. P. 51.
47. Vyshegurov Y.Kh., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory eye pathology and the antiendotoxin component of treatment // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter. (Pathol. Physiol. Exp. Ther.)*. 2007. № 1. P. 12.
48. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Rascheskov A.Yu. et al. Etiology of endotoxin aggression and its role as an obligate pathogenetic factor in iridocyclitis of different origins // *Human Physiology*. 2006. V. 32. № 6. P. 726.
49. Bander Z.A., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. V. 17. № 20. P. 7618.
50. Sun P., Su L., Zhu H. et al. Gut microbiota regulation and their implication in the development of neurodegenerative disease // *Microorganisms*. 2021. V. 9. № 11. P. 2281.
51. Toledo L., Monroy G., Salazar F., Lee J. Gut–brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 3. P. 1184.
52. Zozulya S.A., Otman I.N., Yunilaynen O.A. et al. [Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2020. V. 18. № 1. P. 34.
53. Zozulya S.A., Yakovlev M.Yu., Klyushnik T.P. [Gut microbiota and (neuro)inflammation: involvement of endotoxin in the pathogenesis of endogenous psychoses] // *Psikhiatriya*. 2023. V. 21. № 5. P. 86.
54. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility / *Novye lechebno-dagnosticheskie tekhnologii (New Diagnostic and Treatment Technologies)*. Moscow: KDO-test, 2007. V. 3. 78 p.
55. Manukhin I.B., Kraposhina T.P., Kerimova S.P. [Endotoxemia and antiendotoxin immunity in patients with anembryonic pregnancies in the first trimester] // *Russ. Bull. Obstet.-Gynecol.* 2019. V. 19. № 3. P. 17.
56. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression as a universal factor of pathogenesis of hemostasis disorders in children with urological pathology] // *Urology*. 2006. № 1. P. 15.
57. Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery / *New therapeutic and diagnostic technologies*. Moscow: KDO-Test, 2007. V. 2. 142 p.
58. Medzhitov R., Janeway Ch. [Innate immunity] // *Kazan Med. J.* 2004. V. 85. № 3. P. 161.
59. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin: immunity — inflammation — aging as links in one chain] // *Patogenez (Pathogenesis)*. 2020. V. 18. № 1. P. 82.
60. Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin and stress in adaptation and aging // *Bull. Russ. Acad. Nat. Sci.* 2016. V. 16. № 1. P. 19.
61. Manzel A., Muller D.N., Haflr D.A. et al. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014. V. 14. № 1. P. 404.
62. Timmermans S., Bogie J.F., Vanmierlo T. et al. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the Renin Angiotensin system // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014. V. 9. № 2. P. 209.
63. Hanna Kazazian N., Wang Y., Roussel-Queval A. et al. Lupus autoimmunity and metabolic parameters are exacerbated on high fat diet-induced obesity due to TLR7 signaling // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 2015.

64. *Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A.* Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases // *J. Clin. Med.* 2017. V. 6. № 7. P. 68.
65. *Lassenius M.I., Pietilainen K.H., Kaartinen K. et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // *Diabetes Care.* 2011. V. 34. № 8. P. 1809.
66. *Savelyev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V. et al.* Intestinal failure syndrome in urgent abdominal surgery: new methodological approaches to treatment // *Difficult Patient.* 2005. V. 3. № 4. P. 30.
67. *Needham B.D., Kaddurah-Daouk R., Mazmanian S.K.* Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. V. 21. № 12. P. 717.
68. *Sgritta M., Dooling S.W., Buffington S.A. et al.* Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder // *Neuron.* 2019. V. 101. № 2. P. 246.
69. *Zhao J., Bi W., Xiao S. et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 5790.
70. *Izvol'skaia M., Sharova V., Zakharov L.* Prenatal programming of neuroendocrine system development by lipopolysaccharide: long-term effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 11. P. 3695.
71. *Parker A., Fonseca S., Carding S.R.* Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health // *Gut Microbes.* 2020. V. 11. № 2. P. 135.
72. *Sherwin E., Bordenstein S.R., Quinn J.L. et al.* Microbiota and the social brain // *Science.* 2019. V. 366. № 6465. P. eaar2016.
73. *Speransky A.D.* [Elements of constructing a theory of medicine]. M.-L.: Publishing House of the All-Union Institute of Experimental Medicine, 1935. 344 p.
74. *Raschekov A.A., Markelova M.M., Anikhovskaya I.A. et al.* [Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process] // *Kazan Med. J.* 2022. V. 103. № 3. P. 467.
75. *Tan L.Y., Yeo X.Y., Bae H.G. et al.* Association of gut microbiome dysbiosis with neurodegeneration: Can gut microbe-modifying diet prevent or alleviate the symptoms of neurodegenerative diseases? // *Life (Basel).* 2021. V. 11. № 7. P. 698.
76. *Athari Nik Azm S., Djazayeri A., Safa M. et al.* Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in beta-amyloid (1-42) injected rats // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2018. V. 43. № 7. P. 718.
77. *Mohammadi G., Dargahi L., Naserpour T. et al.* Probiotic mixture of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 attenuates hippocampal apoptosis induced by lipopolysaccharide in rats // *Int. Microbiol.* 2019. V. 22. № 3. P. 317.
78. *Magaeva S.V., Morozov S.G.* [Neuroimmunophysiology]. Moscow: Publishing house of the State Research Institute of Biomed. Chemistry named after V.N. Orekhovich RAMS, 2005. 160 p.
79. *Morozov S.G., Lobanov A.V., Kozhevnikova E.N. et al.* [Perinatal neuroimmunopathology: from experiment to clinic] // *Patogenez (Pathogenesis).* 2022. V. 20. № 3. P. 24.
80. *Papysheva O.V., Morozov S.G., Gribova I.E. et al.* [Long-term neurological consequences in children born to mothers with gestational diabetes mellitus] // *Vopr. Prakt. Pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022. V. 17. № 2. P. 23.
81. *Likhoded V.G., Anikhovskaya I.A., Salakhov I.M. et al.* Fc-receptor-mediated binding of lipopolysaccharides by human leukocytes in physiology and pathology // *J. Endotoxin Res.* 2000. V. 6. № 2. P. 24.
82. *Huang X., Fend Y., Xiong G. et al.* Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition mediates the non-canonical inflammation pathway of pyroptosis // *Cell Biosci.* V. 9. P. 31.
83. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 908. P. 244.
84. *Franceschi C., Garagnani P., Vitale G. et al.* Inflammaging and 'Garb-aging' // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. V. 28. № 3. P. 199.
85. *Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu. K. et al.* Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression // *Human Physiology.* 2007. V. 33. № 3. P. 373.
86. *Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.I. et al.* Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity // *Human Physiology.* 2020. V. 46. № 5. P. 554.

Microbiota-Associated Diseases as an Endotoxin-Initiated Pathology or Intestinal Factor in the Induction of Systemic Inflammation and Progression of Aging

S. G. Morozov^{a, *}, A. S. Sozinov^b, M. Yu. Iakovlev^{a, **}

^a*Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

^b*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

^{*}*E-mail: sergey_moroz@list.ru*

^{**}*E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

The intestinal microbiota is a vital organ – a participant in the processes of adaptation and evolution, an inducer of inflammation and the progression of aging. The key element of the interaction of intestinal microbiota with the body is lipopolysaccharides, the level of which in the general bloodstream increases significantly in so-called “microbiota-associated diseases”, which indicates the participation of endotoxin aggression in their pathogenesis, and most likely their initiation. One of the most common reasons for the development of endotoxin aggression may be quantitative and qualitative changes in the structure of the intestinal microbiota, leading to an increase in intestinal permeability, which are largely determined by nutritional factors. The antiendotoxin component in the treatment regimen for patients with various nosological forms of the diseases significantly increases the effectiveness of the treatment and prophylactic process, which can become one of the most promising areas of anti-aging measures.

Keywords: intestinal microbiota, inflammation, sepsis, endotoxin, intestinal permeability, aging, lipopolysaccharide, systemic endotoxemia, endotoxin aggression.

УДК 612.821

СПЕЛЕОКЛИМАТОТЕРАПИЯ: ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. Е. В. Дорохов¹, В. А. Семилетова^{1, *}

¹ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко" Минздрава России, Воронеж, Россия

*E-mail: vera2307@mail.ru

Поступила в редакцию 02.05.2023 г.

После доработки 23.07.2023 г.

Принята к публикации 20.09.2023 г.

В данной статье рассмотрены психофизиологические механизмы воздействия спелеоклимата на организм человека. Выявлены механизмы стимулирования резервов нейроиммуноэндокринной системы человека вследствие 10-дневного курса спелеоклиматотерапии. Под воздействием спелеоклимата возрастало содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, увеличение ранней и поздней активации Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток, происходило увеличение количества В-клеток и NK-клеток с фенотипом CD3-CD16-CD56⁺; снижалась частота встречаемости эпителиальных клеток полости рта с ядерными аберрациями. Отмечено, что влияние спелеоклимата на организм человека преимущественно органичивается внутрисистемными влияниями, затрагивая регуляторную систему на уровне вагосимпатического взаимодействия. Выявлено, что курс спелеотерапии улучшает скорость проведения зрительного сигнала, скорость первичной обработки информации и скорость анализа зрительной информации по параметрам зрительных вызванных потенциалов. Механизмы влияния спелеоклиматотерапии на нейроиммуноэндокринную систему обусловлены исходным психофизиологическим состоянием человека. Под влиянием спелеотерапии происходит восстановление вегетативного статуса взрослого здорового человека.

Ключевые слова: спелеокамера, аэроионы, спелеотерапия, стресс, адаптация, нейроиммуноэндокринная система.

DOI: 10.31857/S0131164624030129, **EDN:** BTQKPZ

В настоящее время спелеоклиматотерапия является одним из весьма популярных немедикаментозных и эффективных методов лечебного воздействия на организм человека. Она представляет собой влияние специфического микроклимата соляных пещер, горных выработок, шахт. Особый спелеоклимат при этом формируется за счет мелкодисперсного аэрозоля NaCl, K⁺ и Mg²⁺, относительно высокой влажности воздуха, низкого и безопасного для организма уровня радиации, наличия в воздухе легких аэроионов, гипоаллергенности воздуха, поддержания оптимальной, чуть сниженной температуры среды и слабого потока воздуха [1]. Компоненты спелеоклимата не оказывают вредного воздействия на организм, поскольку они находятся в пределах уровня гормезиса [2].

В 1968 г. была открыта первая подземная спелеолечебница в соляных шахтах Солотвино (Закарпатье). В 1977 г. была открыта сильвинитовая спелеолечебница в г. Березники (калийный руд-

ник на Верхнекамском месторождении калийных солей) в Пермской области [3].

В подземной спелеолечебнице сложно создать безопасные условия пребывания больных и предусмотреть пути эвакуации в случае аварии, что особенно важно при лечении детей и пожилых людей [4]. В связи с чем, возникла идея создания спелеолечебниц на поверхности, а не под землей. Таким образом, появились первые в мире спелеолечебные "камеры", что упростило доступ к спелеоклиматотерапии для всех слоев населения во всех регионах России. Идея создания спелеоклиматических камер и нового вида медицинской технологии (лечения в "соляной пещере") принадлежит доценту В.А. Старцеву (Пермский политехнический институт, кафедра разработки месторождений полезных ископаемых) [5].

Первые спелеоклиматические камеры, воспроизводящие микроклимат подземных соляных пещер, были созданы в России: в Перми (1982) и в Санкт-Петербурге (Ленинград, 1984). Мето-

дика спелеоклиматотерапии с использованием сильвинита апробирована, одобрена и рекомендована Минздравом РФ [5].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время методика оздоровления с помощью спелеоклиматотерапии применяется в стадии ремиссии заболевания, а также в период реабилитации. Процедуры в соляной комнате назначают при патологии дыхательных путей, эндокринной системы, нервной, иммунной системы, кожных заболеваниях [4–6].

В данном литературном обзоре рассматриваются статьи, иллюстрирующие работу коллектива кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ (г. Воронеж).

Методические особенности использования спелеокамеры в исследовании

На кафедре нормальной физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ спелеокамера работает с 2006 г., площадью 14 м². Аэроионный состав воздуха спелеокамеры, измеренный прибором "счетчик аэроионов малогабаритный МАС-1, зав. № 200114" составляет: содержание отрицательных аэроионов — 1987–2017 е/см³, положительных аэроионов — 834–1074 е/см³, радиационный фон — около 17 мкР/ч. Мощность дозы гамма излучений — 14–17 мкР/ч (не превышает максимально допустимые дозы радиации для населения от природных источников — 50 мкР/ч (из СанПин 2.6.1.2523-09 (НРБ 99/2009))).

В спелеокамере активно проводятся исследования воздействия спелеоклимата на организм человека, в которых принимают участие студенты-добровольцы 1–3 курсов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж). Критерии включения в экспериментальную группу: состояние здоровья, отсутствие острого периода инфекционных заболеваний, периода обострения хронических заболеваний, дефектов верхних дыхательных путей. Исследования соответствуют этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000 г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Каждого участника информировали о цели исследования, каждый подписывал согласие на участие в исследовании.

Изменения параметров висцеральных систем организма человека под влиянием курса спелеотерапии

Исследование иммунной системы показало возрастание содержания Т-лимфоцитов, Т-хел-

перов, Т-цитотоксических лимфоцитов, увеличение ранней и поздней активации Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток, увеличение количества В-клеток и НК-клеток с фенотипом CD3-CD16-CD56+ [7]. При этом на фоне стресс-индуцированных изменений психовегетативного состояния были выявлены изменения иммунной системы, проявляющиеся в более высокой величине естественного и адаптивного иммунитета по сравнению с контролем [8–10].

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии спелеоклимата на генетический аппарат человека [11], что характеризуется снижением частоты встречаемости эпителиальных клеток буккального эпителия с ядерными абберациями. Однако в конце курса спелеоклиматотерапии процессы окисления свободных радикалов усиливаются, что, возможно, связано с процессом адаптации студентов к новым условиям и компенсаторной активацией механизмов антиоксидантной защиты, направленной на снижение уровня окислительного стресса в организме [12].

Выявлено также увеличение активности α -амилазы слюны пациентов под влиянием спелеотерапии. При этом показана отрицательная корреляция динамики частоты встречаемости аномальных ядер клеток буккального эпителия с показателями активности α -амилазы в группе пациентов со сходно низкой активностью α -амилазы слюны [12, 13].

Анализ динамики показателей variability сердечного ритма взрослого населения до и после сеанса спелеотерапии показал в среднем по группе пациентов увеличение показателей амплитуды моды и индекса напряжения, отражающих активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [14, 15].

При этом выявлено увеличение индекса напряжения (по Баевскому) и адаптационного потенциала на пятый день курса спелеотерапии в сравнении с исходными данными, и снижение данных показателей на 10-й день спелеотерапии. Это отражает фазные изменения, отмечающиеся в ходе развития общего адаптационного синдрома, и подтверждает эффект возрастания функциональных резервов сердечно-сосудистой системы под воздействием курса спелеотерапии [16].

Показано, что особенности ответа нейроиммунноэндокринной системы организма на влияние спелеотерапии определяются исходным психофизиологическим состоянием человека [17]. Повышение активности симпатической нервной системы среди ваготоников связывают с развитием адаптации к микроклимату спелеокамеры. В физиологии это явление известно как "феномен перекрестной резистентности", когда воздействие

одного стрессора увеличивает сопротивляемость организма к воздействию другого стрессора [18].

Так, предположительно активация симпатического отдела ВНС после курса спелеотерапии происходит за счет мобилизации физиологических систем, сопровождающих процесс адаптации к микроклимату спелеокамеры. Механизм корректирующего действия спелеотерапии среди нормотоников и симпатотоников — это снижение чрезмерной активности стрессорных систем [19]. После курса спелеотерапии в подгруппе нормотоников и симпатотоников происходит снижение параметров амплитуды моды, индекса напряжения и вагосимпатического индекса, отражающих активность симпатического отдела ВНС, что свидетельствует о восстановлении вегетативного равновесия, нарушенного под влиянием психоэмоционального напряжения. Такая динамика показателей вегетативного состояния свидетельствует о снижении активности стресс-реализующих систем [20].

Активность центрального контура регуляции сердечной деятельности по отношению к автономному индексу централизации (ИЦ) и индексу активации подкорковых центров (ИАП) значительно не изменялись [21].

Под влиянием спелеоклимата отмечено снижение артериального давления (АДс, АДд, АДп), частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и индекса Тиффно, показателя потока-объема, скорости максимального кровотока; снижение уровня тревожности, сатурация кислорода крови увеличивалась на 2–3 день спелеопроцедур и находилось на более высоком уровне в течение всего спелеокурса [22–24].

Выявлено, что под влиянием спелеоклиматотерапии на 10-й день воздействия достоверно уменьшились значения длительности вдоха (Твд), длительности выдоха (Твйд) и длительности дыхательного цикла (ДЦ) испытуемых по пневмограмме относительно состояния покоя до курса спелеовоздействия [25].

Регулярное пребывание пациентов в условиях спелеокамеры способствовало уменьшению отека слизистой оболочки бронхов, устранению аллергии, снижению патогенной микрофлоры, что связано с иммунокорригирующим влиянием спелеотерапии на организм человека [26]. Спелеотерапия снимает эозинофильное воспаление и улучшает активность гуморального иммунитета.

Так, в результате комплексного лечения с использованием спелеосеансов наблюдалось более быстрое снижение клинической симптоматики бронхо-легочных заболеваний.

Взвешенные аэрозоли NaCl частично оседают на слизистой бронхов, увеличивают осмотическое давление в мокроте, усиливают приток отечной

жидкости из подслизистого слоя, и также из расширенных капилляров. Все это приводит к разжижению мокроты, уменьшению отека подслизистого и слизистого слоев бронхиального дерева, расширению просвета дыхательных путей, снижению явлений застоя в микроциркуляторном русле, повышению текучести крови по кровеносным сосудам, понижению степени ремоделирования сосудистой стенки. Как результат — положительная динамика бронхо-легочных заболеваний в стадии ремиссии и повышение резистентности у здоровых людей [23, 24].

Реографический индекс (РИ) значительно увеличивается на 7-й день после окончания спелеотерапии по отношению к состоянию покоя до начала спелеолечения. Амплитуда быстрого кровенаполнения (АБКН) достоверно ниже в период спелеовоздействия и после, относительно состояния покоя до спелеокурса. Амплитуда конечной диастолической фазы (АКДФ) достоверно ниже в период спелеовоздействия и после него, относительно состояния покоя до спелеокурса. Амплитуда систолической фазы венозной компоненты (АСФВК) незначительно ниже в период прохождения курса в спелеокамере, и на 7-й день после окончания курса спелео достоверно ниже относительно состояния покоя до воздействия [27].

Можно отметить, что влияние спелеоклимата на организм человека преимущественно организуется внутрисистемными влияниями, затрагивая регуляторную систему организма человека на уровне вагосимпатического взаимодействия. Показано, что сумма абсолютных значений значимых внутрисистемных корреляционных связей увеличивается на 3-й день спелеотерапии и снижается к 7-му спелеосеансу, следовательно, напряжение в сосудистой системе возрастало на 3-й день спелеотерапии и снижалось на 10-й день, сохраняя последствие, что соответствует адаптационной теории [27].

Следовательно, сосудистая система отражает адаптационные особенности организма к действию аэроионов, в то время как изменение деятельности сердца выказывает неоднозначный ответ на действие спелеоклимата, преимущественно отражающийся в напряжении систем регуляции. Дыхательная система реагирует наиболее позитивно, поскольку аэроионы восстанавливают и поддерживают легочную ткань и положительно воздействуют на систему продукции и обмена сурфактантов.

Изменения центральных механизмов организма человека под влиянием курса спелеотерапии

Выявлено значительное снижение ситуативной тревожности личности после курса спелео-

климатотерапии (по Спилбергеру). Причем на 3-й день спелеоклиматотерапии у испытуемых снижается самочувствие, настроение, увеличиваются показатели активности и личностной и ситуативной тревожности. На 10-й день спелеоклиматотерапии у испытуемых улучшается самочувствие, увеличивается активность. Квартильный размах параметров настроения и личностной тревожности снижаются [28]. При этом все обследованные пациенты отмечают положительное воздействие спелеоклимата на организм [29].

После курса спелеоклиматотерапии отмечено улучшение простой зрительно-моторной реакции (пЗМР) ведущей руки испытуемых на стимулы красного цвета разной формы. По результатам пЗМР показано уменьшение эмоционального напряжения, снижение тревожности, устранение признаков дезадаптации, что свидетельствует о положительном влиянии спелеофакторов на процессы высшей нервной деятельности [30].

Однако работоспособность студентов, оцениваемая путем вариационной хронорефлексометрии с применением методики М.П. Мороз (одновременная реакция двух рук на появление белого квадрата на экране компьютера), значимо не изменилась, а скорость пЗМР на белые квадраты стала выше, чем до начала курса спелеотерапии. Стандартное отклонение также имело тенденцию к увеличению. Уровень функциональных возможностей (УФВ) и функциональная устойчивость при этом имели тенденцию к увеличению, что является положительным результатом воздействия спелеоклимата [31].

При изучении механизмов влияния спелеотерапии на ЭЭГ человека выявлено, что в состоянии функционального покоя с открытыми и закрытыми глазами у пациентов после воздействия спелеоклимата снизилось напряжение в центральной нервной системе (ЦНС). При этом амплитуда θ -ритма (стресс-ритм) в функциональном состоянии покоя "открытые глаза" имела тенденцию к снижению как справа, так и слева в теменных, височных (T_5 и T_6), фронтальных (F_8 , F_7) отведениях, однако в отведениях T_3 и T_4 , F_3 и F_4 амплитуда θ -ритма стремилась к повышению; в то же время в центральных и затылочных областях динамика амплитуды θ -ритма была разнонаправлена. Межполушарная асимметрия изменения θ -ритма при закрытых глазах отражает увеличение аналитической стратегии переработки информации и доли произвольной регуляции с участием сознания [32, 33].

Амплитуда α -ритма в состоянии "открытые глаза" увеличивалась как справа, так и слева во всех обследуемых отведениях. Амплитуда α -ритма в функциональном состоянии покоя "закрытые глаза" имела тенденцию к повышению во всех изученных отведениях. Амплитуда β -ритма в функ-

циональном состоянии покоя "открытые глаза" имела тенденцию к повышению в затылочных и височных (T_3 , T_4) областях; а в теменных отведениях P_3 и P_4 — имела тенденцию к снижению; в то время как в центральных и фронтальных областях амплитуда β -ритма практически не менялась. Амплитуда β -ритма в функциональном состоянии покоя "закрытые глаза" имела тенденцию к повышению практически во всех отведениях [33].

Выявленные различия могли отражать эффективный отдых в период спелеотерапии, свидетельствовать о готовности пациентов к активной деятельности, о восстановлении работоспособности и ментальной активности головного мозга после сеанса спелеоклиматотерапии. Отмеченные различия также могли быть связаны со снижением напряжения в регуляторных системах под воздействием сеанса спелеотерапии, при одновременной активной мыслительной деятельности, анализе ситуации, и быть результатом принятия решения в формировании функциональной системы целенаправленной деятельности человека [34].

Следует отметить, что среднюю мощность биоэлектрической активности мозга различных ритмических диапазонов можно использовать как простейший индикатор изменения уровня функциональной активности ЭЭГ пациента (пациентов) под воздействием аэроионов. Корреляционный анализ средних мощностей биоэлектрической активности мозга различных ритмических диапазонов до и после влияния сеанса спелеоклиматотерапии отражает уровень напряжения в регуляторной системе, и его снижение характеризует спелеовоздействие как положительное [34].

Выявлено, что курс спелеотерапии улучшает скорость проведения зрительного сигнала, скорость первичной обработки информации и скорость анализа зрительной информации по параметрам зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) [35]. При этом анализ гендерных отличий ЗВП на вспышку в состоянии покоя до спелеотерапии показал, что слева у юношей и девушек наблюдаются значимые отличия как по скорости проведения возбуждения, так и по скорости обработки зрительного сигнала: у юношей скорость проведения и обработки зрительной информации выше. Справа таких отличий не выявлено [36].

Под влиянием спелеотерапии значимые отличия между юношами и девушками нивелируются. У девушек и у юношей на третий день спелеотерапии скорость проведения зрительного сигнала и время его обработки увеличиваются (увеличен латентный период волн ЗВП), а на 10-й день спелеотерапии — снижаются. Но у девушек изменения на 3-й день спелеотерапии выражены в большей степени, справа и слева наблюдаются изменения

равной степени выраженности. У юношей же изменения выражены в большей степени слева [36].

Это могло быть связано со сложным адаптивным действием спелеоклимата и изолированным влиянием ряда спелеофакторов на состояние ЦНС человека [37]. Раскрыта чувствительность тканей мозга к пороговым значениям аэроионизации. В литературе описано усиление лечебного влияния отрицательных ионов в условиях пониженной температуры (16–18°C) [38, 39]. А поскольку спелеокамера имеет свой относительно стабильный микроклимат, комплексное воздействие факторов этого микроклимата на организм человека осуществляется по концепции гормезиса [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование иммунной системы взрослого здорового человека, динамики показателей кардиоритма и реограммы, ЭЭГ и зВП, показателей дыхания, работоспособности, психологического статуса участников исследования позволило выявить, что влияние спелеоклимата на организм человека преимущественно ограничивается внутрисистемными влияниями, затрагивая регуляторные системы организма на уровне вагосимпатического взаимодействия. Сосудистая система отражает адаптационные особенности организма к действию аэроионов, в то время как деятельность сердца выказывает неоднозначный ответ на действие спелеоклимата, преимущественно отражающийся в напряжении системы регуляции даже после всего курса спелеотерапии. Дыхательная система реагирует более позитивно, поскольку аэроионы восстанавливают и поддерживают легочную ткань и положительно воздействуют на систему сурфактантов. Под влиянием спелеоклимата происходит запуск специфических и неспецифических механизмов иммунной защиты. Также выявлено значительное снижение ситуативной тревожности личности после курса спелеотерапии (по Спилбергеру). После курса спелеотерапии отмечено улучшение пЗМР ведущей руки испытуемых. В состоянии функционального покоя с открытыми и закрытыми глазами у пациентов после воздействия спелеоклимата снизилось напряжение в ЦНС. Курс спелеотерапии улучшает скорость проведения зрительного сигнала, скорость первичной обработки информации и скорость анализа зрительной информации по параметрам зВП.

Таким образом, курс спелеотерапии увеличивает резервы нейроиммуноэндокринной системы взрослого здорового человека, что обусловлено исходным психофизиологическим состоянием и приводит к увеличению, а затем — к снижению активности стресс-реализующих систем.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Файнбург Г.З.* О доказательности эффективности методов спелеотерапии в калийных рудниках и спелеоклиматотерапии в сильвинитовых спелеокамерах. Пермь: Пермский государственный университет, 2018. С. 416.
2. *Шаврина Е.В., Малков В.Н., Гук Е.В.* "Атлас топографических проложений и привязок пещер", как форма обобщения карстологической информации / Проблемы экологии и охраны пещер. Красноярск: Поликом, 2002. С. 158.
3. *Файнбург Г.З.* Основные процессы формирования лечебных факторов подземной среды, используемой для спелеотерапии / Пещеры. Пермь: Пермский государственный университет, 1999. С. 89.
4. *Невзоров А.Ю., Мухина М.Ю.* Спелеотерапия как разновидность альтернативной медицины // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 2. С. 177.
5. *Делендик Р.И., Чекан В.Л.* Становление и развитие спелеотерапии в мировой практике // Медицинский журнал. 2021. № 4(78). С. 12.
6. *Щербинская Е.С., Синякова О.К., Семушина Е.А., Федорович С.В.* Современные подходы в немедикаментозных методах коррекции состояний организма на примере спелеотерапии в профпатологической практике // Медицина труда и экология человека. 2017. № 2(10). С. 20.
7. *Есауленко И.Э., Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П. и др.* Эффективность спелеоклиматотерапии у студентов в состоянии хронического стресса // Экология человека. 2015. № 7. С. 50.
8. *Жоголева О.А.* Влияние спелеоклиматических факторов на иммунный статус студентов в состоянии психоэмоционального стресса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2010. 21 с.
9. *Дорохов Е.В., Жоголева О.А.* Спелеоклиматотерапия как инновационный метод здоровьесбережения // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 2. С. 133.
10. *Жоголева О.А., Дорохов Е.В., Карпова А.В.* Влияние тревожности и депрессии на иммунный статус студентов в состоянии хронического информационного стресса и корригирующая роль спелеоклиматотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 2. С. 187.
11. *Калаев В.Н., Лантушенко А.О., Ильинских Н.Н. и др.* Методические аспекты оценки генетического гомеостаза человека (на примере результа-

- тов микроядерного анализа клеток буккального эпителия человека, выполненного в различных научно-исследовательских лабораториях России) / Биологический вид в структурно-функциональной иерархии Биосферы. Белгород: Издательский дом "Белгород", 2018. С. 83.
12. Нечаева М.С., Тюнина О.И., Дорохов Е.В. и др. Влияние спелеоклиматотерапии на кариологический статус и уровень свободно-радикального окисления ротовой полости человека / Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием, Воронеж, 18–22 сентября 2017 г. Воронеж: Изд-во Истоки, 2017. С. 1440.
 13. Нечаева М.С., Тюнина О.И., Дорохов Е.В. и др. Влияние спелеоклиматотерапии на психоэмоциональное состояние, генетическую стабильность и активность альфа-амилазы ротовой полости студентов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 2(74). С. 139.
 14. Горбатенко Н.П., Дорохов Е.В., Яковлев В.Н., Павлова Е.А. Влияние спелеоклиматотерапии на психоэмоциональное состояние студентов в процессе обучения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 2. С. 127.
 15. Горбатенко Н.П., Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Влияние спелеоклиматотерапии на психоэмоциональное состояние и электрической активности мозга здорового человека / Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. Воронеж: Изд-во Истоки, 2017. С. 1145.
 16. Агаджанян Н.А., Дорохов Е.В., Жоголева О.А. Место спелеоклиматотерапии в восстановительной медицине // Вестник восстановительной медицины. 2008. № 3(25). С. 4.
 17. Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Спелеоклиматотерапия: некоторые механизмы воздействия на организм человека / Актуальные проблемы охраны труда и безопасности производства, добычи и использования калийно-магниевого солей. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2022. С. 301.
 18. Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Адаптационные возможности спелеоклиматотерапии / Эколого-физиологические проблемы адаптации. Рязань: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2017. С. 106.
 19. Агаджанян Н.А., Дорохов Е.В., Жоголева О.А. Спелеотерапия в восстановительной медицине // Вестник восстановительной медицины. 2010. № 2(36). С. 21.
 20. Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П., Павлова Е.А., Япрынцева О.А. Возможности спелеоклиматотерапии в коррекции показателей variability сердечного ритма у здоровых лиц с разным уровнем личностной тревожности // Экология человека. 2013. № 10. С. 60.
 21. Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Влияние спелеоклиматотерапии на динамику параметров дыхания, кардиоритма и кровотока у взрослого здорового человека // Технологии живых систем. 2022. Т. 19. № 1. С. 28.
 22. Есауленко И.Э., Дорохов Е.В., Жоголева О.А., Костенко С.М. Анализ иммунокорректирующего влияния спелеоклиматотерапии на организм здорового человека // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8. № 2. С. 401.
 23. Семилетова В.А. Спелеотерапия: статистический обзор статей за 2017–2022 годы // Международный журнал медицины и психологии. 2022. Т. 5. № 6. С. 109.
 24. Николаева Е.А., Косяченко Г.Е. Оценка показателей функции внешнего дыхания у детей до и после курса наземной гало- и спелеотерапии // Здоровье и окружающая среда. 2018. № 28. С. 103.
 25. Семилетова В.А. Динамика давления, пульса и сатурации кислорода взрослого здорового человека при прохождении 10-дневного курса спелеотерапии // Современные вопросы биомедицины. 2022. Т. 6. № 4(21). DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_23
 26. Семилетова В.А. Специфические и неспецифические механизмы воздействия спелеоклимата на организм взрослого здорового человека / Сборник тезисов съезда. СПб.: ООО "Издательство ВВМ", 2023. С. 489.
 27. Семилетова В.А. Влияние спелеотерапии на психофизиологические параметры человека: психологический статус, простую зрительно-моторную реакцию, кардиоритм и параметры реоэнцефалограммы // Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики. 2022. № S6. С. 80.
 28. Карпикова Т.С., Сидельников К.И. Изучение влияния спелеоклиматотерапии на психологическое состояние человека // Молодежный инновационный вестник. 2022. Т. 11. № S1. С. 534.
 29. Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Самооценка влияния спелеоклиматотерапии на организм человека // Интегративная физиология. 2021. Т. 2. № 4. С. 420.
 30. Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Изменение параметров простой зрительно-моторной реакции на стимулы разной формы под влиянием спелеоклимата // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022. Т. 12. № 1. С. 41.
 31. Семилетова В.А. Изменение мощностных характеристик биоэлектрической активности мозга человека под влиянием спелеоклиматотерапии // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2021. № 1. С. 53.
 32. Семилетова В.А., Ломоносова П.А. Влияние спелеоклимата на функциональное состояние центральной нервной системы человека на основе показателей вариационной хронорефлек-

- сометрии / Физиология — актуальные проблемы фундаментальных и прикладных исследований: материалы Всероссийской с международным участием научно-практической конференции. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. С. 148.
33. Кулаичев А.П. Метрологическое исследование спектральных оценок амплитуды ЭЭГ // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. № 11-1. С. 55.
 34. Семилетова В.А. Влияние кратковременного воздействия спелеотерапии на соотношение ритмов электроэнцефалограммы здорового человека // Экология человека. 2023. № 3. С. 223.
 35. Семилетова В.А. Некоторые механизмы влияния спелеоклиматотерапии на организм человека // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2021. № 85. С. 48.
 36. Семилетова В.А. Изменение параметров зрительных вызванных потенциалов на вспышку под влиянием спелеотерапии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19. № 3. С. 48.
 37. Семилетова В.А. Гендерные отличия параметров зрительных вызванных потенциалов на вспышку под влиянием курса спелеотерапии // Технологии живых систем. 2023. Т. 20. № 1. С. 72.
 38. Семилетова В.А., Карпикова Т.С., Дорохов Е.В. Динамика параметров зрительных вызванных потенциалов при проведении пассивной ортостатической пробы под влиянием спелеоклимата // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2023. Т. 22. № 1. С. 54.
 39. Файнбург Г.З. Спелеотерапия и её ценность для человечества / Пещеры: сб. науч. тр. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2019. С. 50.
 40. Файнбург Г.З. Физические основы спелеотерапии. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2004. 354 с.
 5. Delendik R.I., Chekan V.L. [Formation and development of speleotherapy in world practice] // Med. J. 2021. № 4(78). P. 12.
 6. Shcherbinskaya E.S., Sinyakova O.K., Semushina E.A., Fedorovich S.V. [Modern approaches to non-drug methods for correcting body conditions using the example of speleotherapy in occupational pathological practice] // Occ. Med. Hum. Ecology. 2017. № 2(10). P. 20.
 7. Esaulenko I.E., Dorokhov E.V., Gorbatenko N.P. et al. [The effectiveness of speleoclimatotherapy in students in a state of chronic stress] // Hum. Ecol. 2015. № 7. P. 50.
 8. Zhogoleva O.A. [The influence of speleoclimatic factors on the immune status of students in a state of psycho-emotional stress]. Extended Abstract of Candidate of Medical Sciences. Thesis. Kursk, 2010. 21 p.
 9. Dorokhov E.V., Zhogoleva O.A. [Speleoclimatotherapy as an innovative method of health preservation] // Bull. New Med. Technol. 2011. V. 18. № 2. P. 133.
 10. Zhogoleva O.A., Dorokhov E.V., Karpova A.V. [The influence of anxiety and depression on the immune status of students in a state of chronic information stress and the corrective role of speleoclimatotherapy] // Bull. New Med. Technol. 2010. V. 17. № 2. P. 187.
 11. Kalaev V.N., Lantushenko A.O., Ilyinskikh N.N. et al. [Methodological aspects of assessing human genetic homeostasis (based on the example of the results of micronuclear analysis of human buccal epithelial cells performed in various research laboratories in Russia)] / Biological species in the structural-functional hierarchy of the Biosphere. Belgorod: Publishing house "Belgorod", 2018. P. 83.
 12. Nechaeva M.S., Tyunina O.I., Dorokhov E.V. et al. [The influence of speleoclimatotherapy on the karyological status and the level of free radical oxidation of the human oral cavity] / Materials of the XXIII Congress of the Physiological Society named after. I.P. Pavlova with international participation, Voronezh, September 18–22, 2017. Voronezh: Istoki Publishing House, 2017. P. 1440.
 13. Nechaeva M.S., Tyunina O.I., Dorokhov E.V. et al. [The influence of speleoclimatotherapy on the psycho-emotional state, genetic stability and activity of a-amylase in the oral cavity of students] // J. VolgSMU. 2020. № 2(74). P. 139.
 14. Gorbatenko N.P., Dorokhov E.V., Yakovlev V.N., Pavlova E.A. [The influence of speleoclimatotherapy on the psycho-emotional state of students in the learning process] // Bull. New Med. Technol. 2012. V. 19. № 2. P. 127.
 15. Gorbatenko N.P., Semiletova V.A., Dorokhov E.V. [The influence of speleoclimatotherapy on the psychoemotional state and electrical activity of the brain of a healthy person] / Materials of the XXIII Congress of the Physiological Society named after. I.P. Pavlova with international participation. Voronezh: Istoki Publishing House, 2017. P. 1145.
 16. Agadzhanian N.A., Dorokhov E.V., Zhogoleva O.A. [The place of speleoclimatotherapy in restorative

REFERENCES

- medicine] // Bull. Restorat. Med. 2008. № 3(25). P. 4.
17. *Semiletova V.A., Dorokhov E.V.* [Speleoclimatotherapy: some mechanisms of influence on the human body / Current problems of labor protection and safety of production, extraction and use of potassium-magnesium salts]. Perm: Perm National Research Polytechnic University, 2022. P. 301.
18. *Komissarova O.V., Dorokhov E.V.* [Adaptation possibilities of speleoclimatotherapy] / Ecological and physiological problems of adaptation. Ryazan: Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 2017. P. 106.
19. *Agadzhanian N.A., Dorokhov E.V., Zhogoleva O.A.* [Speleootherapy in restorative medicine] // Bull. Restorat. Med. 2010. № 2(36). P. 21.
20. *Dorokhov E.V., Gorbatenko N.P., Pavlova E.A., Yapryntseva O.A.* [Possibilities of speleoclimatotherapy in the correction of heart rate variability in healthy individuals with different levels of personal anxiety] // Hum. Ecol. 2013. № 10. P. 60.
21. *Semiletova V.A., Dorokhov E.V.* [The influence of speleoclimatotherapy on the dynamics of breathing parameters, heart rate and blood flow in an adult healthy person] // Technologies of Living Systems. 2022. V. 19. № 1. P. 28.
22. *Esaulenko I.E., Dorokhov E.V., Zhogoleva O.A., Kostenko S.M.* [Analysis of the immunocorrective effect of speleoclimatotherapy on the body of a healthy person] // System Analysis. Manag. Biomed. Sys. 2009. V. 8. № 2. P. 401.
23. *Semiletova V.A.* [Speleootherapy: a statistical review of articles for 2017–2022] // Int. J. Med. Psychol. 2022. V. 5. № 6. P. 109.
24. *Nikolaeva E.A., Kosyachenko G.E.* [Assessment of external respiration function indicators in children before and after a course of land-based halo- and speleootherapy] // Health and Env. 2018. № 28. P. 103.
25. *Semiletova V.A.* [Dynamics of pressure, pulse and oxygen saturation of an adult healthy person during a 10-day course of speleootherapy] // Modern Issues of Biomedicine. 2022. V. 6. № 4(21). DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_23
26. *Semiletova V.A.* [Specific and nonspecific mechanisms of the influence of speleoclimate on the body of an adult healthy person] / Collection of congress abstracts. St. Petersburg: VVM Publishing House LLC, 2023. P. 489.
27. *Semiletova V.A.* [The influence of speleootherapy on human psychophysiological parameters: psychological status, simple visual-motor reaction, heart rate and rheoencephalogram parameters] // News of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 2022. № S6. P. 80.
28. *Karpikova T.S., Sidelnikov K.I.* [Study of the influence of speleoclimatotherapy on the psychological state of a person] // Youth Innovation Bulletin. 2022. V. 11. № S1. P. 534.
29. *Semiletova V.A., Dorokhov E.V.* [Self-assessment of the influence of speleoclimatotherapy on the human body] // Integrative Physiology. 2021. V. 2. № 4. P. 420.
30. *Semiletova V.A., Dorokhov E.V.* [Changes in the parameters of a simple visual-motor reaction to stimuli of different shapes under the influence of speleoclimate] // Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2022. V. 12. № 1. P. 41.
31. *Semiletova V.A.* [Changes in the power characteristics of the bioelectrical activity of the human brain under the influence of speleoclimatotherapy] // Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. 2021. № 1. P. 53.
32. *Semiletova V.A., Lomonosova P.A.* [Influence of speleoclimate on the functional state of the human central nervous system based on indicators of variational chronoreflexometry / Physiology – actual problems of fundamental and applied research: materials of the All-Russian with international participation scientific and practical conference]. Volgograd: Volgograd State Medical University, 2023. P. 148.
33. *Kulaichev A.P.* [Metrological study of spectral estimates of EEG amplitude] // Current Problems of the Humanities and Natural Sciences. 2016. № 11-1. P. 55.
34. *Semiletova V.A.* [The influence of short-term exposure to speleootherapy on the ratio of the rhythms of the electroencephalogram of a healthy person] // Hum. Ecol. 2023. № 3. P. 223.
35. *Semiletova V.A.* [Some mechanisms of the influence of speleoclimatotherapy on the human body] // Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. 2021. № 85. P. 48.
36. *Semiletova V.A.* [Changes in the parameters of visual evoked potentials for a flash under the influence of speleootherapy] // J. VolgSMU. 2022. V. 19. № 3. P. 48.
37. *Semiletova V.A.* [Gender differences in the parameters of visual evoked potentials for a flash under the influence of a course of speleootherapy] // Technologies of Living Systems. 2023. V. 20. № 1. P. 72.
38. *Semiletova V.A., Karpikova T.S., Dorokhov E.V.* [Dynamics of parameters of visual evoked potentials during a passive orthostatic test under the influence of speleoclimate] // System Analysis. Manag. Biomed. Sys. 2023. V. 22. № 1. P. 54.
39. *Fainburg G.Z.* [Speleootherapy and its value for humanity] / Caves: collection. scientific tr. Permian: Perm State National Research University, 2019. P. 50.
40. *Fainburg G.Z.* [Physical foundations of speleootherapy]. Permian: Perm State National Research University, 2004. 354 p.

Speleoclimatotherapy: Psychophysiological Mechanisms of Influence on the Organism of a Healthy Person

E. V. Dorokhov^a, V. A. Semiletova^{a, *}

^aVoronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

**E-mail: vera2307@mail.ru*

The article considers some psychophysiological mechanisms of the impact of speleoclimate on the human body. The mechanisms of increasing the reserves of the human neuroimmunoendocrine system as a result of a 10-day course of speleootherapy were revealed. Under the influence of speleoclimate, the content of T-lymphocytes, T-helpers, T-cytotoxic lymphocytes increased, an increase in early and late activation of T-lymphocytes and T-regulatory cells, an increase in the number of B-cells and NK cells with the CD3-CD16-CD56+ phenotype; the frequency of occurrence of epithelial cells of the oral cavity with nuclear aberrations decreased. It is noted that the influence of the speleoclimate on the human body is mainly limited by intrasystemic influences, affecting the regulatory system at the level of vagosympathetic interaction. It was revealed that the course of speleootherapy improves the speed of the visual signal, the speed of primary processing of information and the speed of analysis of visual information in terms of the parameters of the sEP. The mechanisms of influence of speleootherapy on the neuroimmunoendocrine system are determined by the initial psychophysiological state of a person. Under the influence of speleootherapy, the vegetative status is restored.

Keywords: speleochamber, air ions, speleootherapy, stress, adaptation, neuroimmunoendocrine system.