

ISSN 0131-1646

Том 50, Номер 4

Июль - Август 2024



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА



НАУКА
— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 50, номер 4, 2024

Июль—Август

Межиндивидуальное сходство пространственной организации ЭЭГ: онтогенетическое исследование <i>Е. А. Панасевич, М. Н. Цицерошин</i>	3
Сравнение двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у пациентов после коронарного шунтирования по данным изменений тета-активности и <i>sLORETA</i> -анализа <i>Д. С. Куприянова, И. В. Тарасова, И. Н. Кухарева, И. Д. Сырова, А. С. Соснина, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш</i>	22
Изучение ЭЭГ-характеристик эстетического восприятия и оценки произведений живописи в условиях посещения музея. Нейроэстетическое исследование <i>Н. В. Шемякина, Ж. В. Нагорнова, А. В. Грохотова, В. А. Галкин, В. А. Васенькина, С. В. Бирюкова, Ю. Г. Потапов</i>	32
Влияние «сухой» иммерсии на характеристики управления джойстиком при выполнении зрительно-двигательной задачи у мужчин и женщин <i>Н. В. Миллер, Л. Н. Зобова, А. М. Бадаква</i>	49
Характеристика постактивационного эффекта скелетных мышц человека при помощи спектральных и нелинейных параметров интерференционной электромиограммы <i>А. Ю. Мейгал, А. Е. Пескова, А. С. Склярова, Л. И. Герасимова-Мейгал</i>	59
Влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на биогенез внеклеточного матрикса в скелетной мышце человека <i>Н. С. Курочкина, Е. М. Леднев, М. А. Орлова, М. А. Виговский, В. Г. Згода, Н. Е. Вавилов, Т. Ф. Вепхадзе, П. А. Махновский, О. А. Григорьева, Я. Р. Бородай, В. В. Филиппов, М. Ю. Высоких, А. Ю. Ефименко, Д. В. Попов</i>	68
Изменения показателей системной гемодинамики при повторных статических сокращениях мышц верхних и нижних конечностей: влияние утомления <i>А. С. Боровик, М. А. Печерица, О. Л. Виноградова, О. С. Тарасова</i>	80
Динамика частоты дыхания и вариабельности ритма сердца при выполнении когнитивной задачи двух уровней сложности <i>Е. А. Крикленко, А. В. Ковалева</i>	92
Протеом сухих пятен крови космонавтов в течение 6-месячного полета <i>И. М. Ларина, Д. Н. Каширина, Л. Х. Пастушкова, А. С. Кононихин, А. М. Носовский, А. Г. Бржозовский, Е. Н. Николаев, О. И. Орлов</i>	105
Адаптивные изменения в лейкоцитах человека в ответ на длительное пребывание в антарктиде <i>Н. Н. Вейко, Е. С. Ершова, Е. М. Малиновская, Е. А. Савинова, Ю. М. Чудакова, Ю. И. Елисеева, С. В. Костюк, А. А. Садова, В. А. Шмаров, М. П. Рыкова, Н. Ю. Осецкий, С. А. Пономарёв</i>	120
Na ⁺ /K ⁺ отношение в сыворотке крови как критерий функционального состояния человека <i>Ю. В. Наточин</i>	137

ОБЗОРЫ

Итоги 100-летнего изучения проблемы перетренированности <i>Е. А. Гаврилова, О. А. Чурганов</i>	144
Фармакодинамика лекарственных средств адаптации к деятельности в экстремальных условиях <i>Ю. В. Вахитова</i>	150

CONTENTS

Vol. 50, No. 4, 2024

July–August

Interindividual Similarity of the Spatial Organization of the EEG: an Ontogenetic Study <i>E. A. Panasevich, M. N. Tsitseroshin</i>	3
Comparison of Two Multitasking Approaches to Cognitive Training in Patients after Coronary Bypass Surgery: Theta-Activity Changes and sLORETA Analysis Data <i>D. S. Kupriyanova, I. V. Tarasova, I. N. Kuhareva, I. D. Syrova, A. S. Sosnina, O. A. Trubnikova, O. L. Barbarash</i>	22
EEG-Characteristics of Aesthetic Perception and Evaluation of Artworks During a Museum Visit: A Neuroaesthetic Study <i>N. V. Shemyakina, Zh. V. Nagornova, A. V. Grokhotova, V. A. Galkin, V. A. Vasen'kina, S. V. Biryukova, Y. G. Potapov</i>	32
The Effect of Dry Immersion on the Characteristics of Joystick Control during the Performance of a Visual-Motor Task in Men and Women <i>N. V. Miller, L. N. Zobova, A. M. Badakva[†]</i>	49
Characteristics of Human Postactivation Effect of Skeletal Muscles with Spectral and Non-Linear Parameters of the Surface Electromyogram <i>A. Yu. Meigal, A. E. Peskova, A. S. Sklyarova, L. I. Gerasimova-Meigal</i>	59
Effect of Long-Term Physical Disability and Aging on Extracellular Matrix Biogenesis in Human Skeletal Muscle <i>N. S. Kurochkina, E. M. Lednev, M. A. Orlova, M. A. Vigovskiy, V. G. Zgoda, N. E. Vavilov, T. F. Vepkhvadze, P. A. Makhnovskii, O. A. Grigorieva, Y. R. Boroday, V. V. Philippov, M. Yu. Vyssokikh, A. Yu. Efimenko, D. V. Popov</i>	68
Changes in System Hemodynamics During Static Contractions of Upper and Lower Limb Muscles: Influence of Fatigue <i>A. S. Borovik, M. A. Pecheritsa, O. L. Vinogradova, O. S. Tarasova</i>	80
Dynamics of Respiratory Rate and Heart Rate Variability when Performing a Cognitive Task of Two Levels of Complexity <i>E. A. Kriklenko, A. V. Kovaleva</i>	92
Proteome of Dried Blood Spots of Cosmonauts during a 6-Month Flight <i>I. M. Larina, D. N. Kashirina, L. Kh. Pastushkova, A. S. Kononikhin, A. M. Nosovsky, A. G. Brzhozovsky, E. N. Nikolaev, O. I. Orlov</i>	105
Adaptive Changes in Human Leukocytes in Response to a Long-Term Stay in Antarctica <i>N. N. Veiko, E. S. Ershova, E. M. Malinovskaya, E. A. Savinova, J. M. Chudakova, J. I. Eliseeva, S. V. Kostyuk, A. A. Sadova, V. A. Shmarov, -M. P. Rykova, N. Yu. Osetskiy, S. A. Ponomarev</i>	137
Na ⁺ /K ⁺ Ratio in Blood Serum as a Criterion of Human Functional State <i>Yu. V. Natochin</i>	144

REVIEWS

Results of a 100-Year Study of the Problem of Overtraining <i>E. A. Gavrilova, O. A. Churganov</i>	
Pharmacodynamics of Drugs Adaptation to Activity in Extreme Conditions <i>Yu. V. Vakhitova</i>	150

УДК 612.821 + 612.661

МЕЖИНДИВИДУАЛЬНОЕ СХОДСТВО ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭЭГ: ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2024 г. Е.А. Панасевич*, М.Н. Цицерошин

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: panek1@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.11.2023 г.

После доработки 27.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

В исследовании принимали участие 39 взрослых испытуемых, 28 детей 12 лет, 21 ребенок 8–9 лет, 26 детей 5–6 лет и 16 новорожденных. В каждой возрастной группе вычисляли коэффициент межиндивидуального сходства пространственной организации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) по алгоритму кросскорреляции Пирсона. Был выявлен высокий уровень межиндивидуального сходства пространственной структуры дистанционных связей ЭЭГ — и у взрослых, и у детей он превышал 0.80, — что позволяет предполагать наличие высокой общевидовой генетической детерминации формирования в онтогенезе ребенка морфофункциональной организации межкортикальных взаимодействий. У женщин, по сравнению с мужчинами, был выявлен достоверно более высокий уровень межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ по всем исследованным комбинациям связей ЭЭГ. Анализ полученных данных позволяет с высокой степенью вероятности предположить, что относительная стабильность в онтогенезе пространственной структуры динамической активности коры, по-видимому, обеспечивается главным образом за счет детерминированных генотипом отдаленных внутри- и межполушарных взаимосвязей, формирующих определенный морфофункциональный «каркас» неокортекса. Более функционально специфические взаимодействия реализуются, по всей видимости, через более пластичные «локальные цепочки» ближних межкортикальных взаимосвязей. Такая системная организация межкортикальных взаимодействий позволяет обеспечивать как сохранность индивидуальных свойств личности, так и способность мозга к эффективной адаптации к различным воздействиям окружающей среды при формировании фенотипа в онтогенезе.

Ключевые слова: онтогенез, системная деятельность мозга, пространственная организация ЭЭГ, межиндивидуальное сходство, межиндивидуальная вариабельность, фактор пола.

DOI: 10.31857/S0131164624040019, **EDN:** BTPCFO

На основе анализа морфологических данных *V. Braitenberg* [1] показал, что связи между различными областями коры обеспечиваются двумя разновидностями волоконных систем: короткими — в пределах серого вещества — и длинными, которые обеспечиваются аксонами и формируют морфофункциональный каркас неокортекса. *P.L. Nunez* перекинул концептуальный мостик между результатами морфологических исследований *V. Braitenberg* и сведениями о закономерностях пространственного распределения когерентности биопотенциалов [2, 3]. В его работах определялись различные роли локальных и глобальных взаимосвязей («*global versus local*») кортикальных полей в генерации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека. Затем вопросы пространственно-временной организации α -активности на основе сочетанного действия длинных и коротких кортикальных взаимосвязей были

подробно исследованы *R.W. Thatcher et al.* [4–7]. Они разработали модель пространственной организации ритмической активности мозга, в основе которой лежат принципиально различные механизмы дистантного и локального взаимодействия биоэлектрической активности кортикальных полей. В наших работах была показана гетерохронность формирования в онтогенезе человека длинных и коротких систем функциональных связей и их различия в обеспечении тех или иных сторон интегративной деятельности мозга [8–10], а также высказано предположение о возможной генетической детерминации организации длинных продольных и поперечных волоконных систем конечного мозга и преимущественном влиянии внешней среды на развитие коротких межкортикальных связей. Это предположение получило подтверждение в дальнейших наших исследованиях, проведенных

совместно с сотрудниками Института физиологии имени И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург) с использованием близнецового метода [11, 12], где была показана высокая генотипическая обусловленность становления длинных межкортикальных связей в отличие от относительно коротких, развитие которых, согласно этим данным, в большей степени зависит от влияния факторов внешней среды. Подобные результаты были получены ранее и в работе [13].

Таким образом, целесообразно объединить рассмотрение двух фундаментальных проблем нейрофизиологии и психогенетики — связать вопросы об особенностях формирования в онтогенезе «глобальных» и «локальных» волоконных путей конечного мозга с вопросами о преобладающей роли в их развитии генетической детерминации или преимущественного влияния окружающей среды. Речь идет о концептуальном синтезе двух наиболее известных в биологических науках дихотомий — «*global versus local*» и «*nature versus nurture*» — в рамках учения о развитии человеческого мозга. Если в основании первой («*global versus local*») в нейрофизиологии лежат работы V. Braitenberg и P.L. Nunez, то приоритет в формулировке второй («*nature versus nurture*») принадлежит знаменитому английскому естествоиспытателю XIX в. F. Galton [14–16]. Необходимо подчеркнуть, что при попытке концептуального синтеза этих проблем особое значение следует придавать экспериментальным данным, свидетельствующим о морфофункциональном строении мозга человека с точки зрения именно общевидовых, а не индивидуальных особенностей изучаемых признаков. Следует обратить внимание на то, что большинство современных исследований влияния наследственных факторов на нейрофизиологическую организацию мозга человека, в особенности исследования с использованием близнецового метода, в основном были направлены на изучение степени генетической обусловленности индивидуальной изменчивости изучаемых признаков. Проблема генетической детерминации общевидовых признаков, типичных для мозга человека как вида *Homo sapiens sapiens*, не только в значительно меньшей мере подвергалась систематическому изучению [17, 18], но даже и методология такого исследования крайне мало разработана [19]. Исходя из этих положений, в настоящем исследовании была предпринята попытка приблизиться к ответу на вопрос об оценке степени генетической детерминации формирования в онтогенезе человека различных по протяженности волоконных систем конечного мозга. Решение этой задачи осуществлялось с помощью анализа оценок межиндивидуального сходства пространственной структуры биопотенциалов мозга, регистрируемых в различных комбинациях дистантных

связей многоканальной ЭЭГ у взрослых и у детей, начиная с периода новорожденности.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 108 испытуемых: 38 взрослых (от 18 лет до 41 года) и 70 детей. Из них были сформированы четыре возрастные группы: взрослые (15 мужчин и 23 женщины, средний возраст 25 и 26 лет соответственно), дети 12 лет (14 мальчиков и 14 девочек), дети 8–9 лет (17 мальчиков и 11 девочек), дети 5–6 лет (12 мальчиков и 14 девочек) и 16 новорожденных в возрасте до 1 мес. (9 мальчиков и 7 девочек). Все взрослые испытуемые и дети 5–6, 8–9 и 12 лет были правшами (по методике М. Аннет, модифицированный вариант по Л.И. Вассерману).

Регистрацию ЭЭГ осуществляли на 24-канальном компьютерном электроэнцефалографе (полоса пропускания — 0.5–30 Гц, 185 Гц — частота квантования, монополярно, от 20 отведений). Объединенные электроды на мочках ушей использовали в качестве референта. 16 электродов из 20 располагали по международной схеме 10–20 симметрично в переднелобных (Fp_1 , Fp_2), заднелобных (F_3 , F_4), нижнелобных (F_7 , F_8), центральных (C_3 , C_4), средневисочных (T_3 , T_4), задневисочных (T_5 , T_6), теменных (P_3 , P_4) и затылочных областях (O_1 , O_2). 4 электрода устанавливали дополнительно — по два в передневисочных областях (T_1 , T_2), и в зонах ТРО обоих полушарий, т.е. в зонах перекрытия височной, теменной и затылочной областей (TP_1 , TP_2). Для новорожденных использовали 12-канальную схему отведений ЭЭГ, с расположением электродов по международной схеме 10–20 симметрично в переднелобных (Fp_1 , Fp_2), нижнелобных (F_7 , F_8), центральных (C_3 , C_4), задневисочных (T_5 , T_6), теменных (P_3 , P_4) и затылочных областях (O_1 , O_2). Во время регистрации ЭЭГ (от 3–4 до 10 мин) испытуемые лежали на спине с закрытыми глазами в специально оборудованной камере (затемнение и звукоизоляция). Новорожденные находились на руках матерей. На протяжении всего времени обследования для своевременного обнаружения и устранения возможных артефактов за записью ЭЭГ на экране монитора непрерывно следил опытный экспериментатор-энцефалографист.

Далее в последовательных эпохах анализа (по 4 с), не содержащих артефактов, вычисляли матрицы коэффициентов кросскорреляции (КК) между ЭЭГ от всех отведений попарно (размерность матриц у взрослых, подростков 12 лет и у детей 8–9 и 5–6 лет — 20×20 , у новорожденных — 12×12). В каждой записи обрабатывали от 30 до 90 эпох анализа (в среднем около 60), так как длительность анализируемых периодов ЭЭГ составляла от 2 до 6 мин. Для выявления статистически однородных участков ЭЭГ в пределах исследуемого

состояния спокойного бодрствования с закрытыми глазами (у новорожденных глаза могли быть открытыми) с помощью иерархического агломеративного кластерного анализа проводили сопоставление статистического сходства между матрицами кросскорреляционных связей ЭЭГ, соответствующих всем 4-секундным эпохам анализа в данном наблюдении. Те матрицы КК ЭЭГ, которые по статистическим характеристикам значимо отличались от общей группы матриц (обычно не более 2–7 матриц, и не у каждого испытуемого), исключали из дальнейшего анализа, не вызывая значительного изменения среднего количества матриц для одного испытуемого (около 60). Таким образом исключали кратковременные периоды изменений функционального состояния. Процедуру иерархического агломеративного кластерного анализа проводили с помощью созданных в лаборатории оригинальных программ, она подробно описана в работе [8].

Затем поэлементные значения кросскорреляционных матриц многоканальной ЭЭГ, зарегистрированной у каждого из испытуемых, усредняли (с применением z -преобразования Фишера) по всем отобраным эпохам анализа ЭЭГ, вычисляя средние значения и дисперсии КК ЭЭГ.

В каждой из возрастных групп, отдельно для лиц мужского и женского пола производили вычисление коэффициентов межиндивидуального сходства (далее – КМС) пространственной структуры величин КК ЭЭГ, оцениваемых как для всей совокупности дистантных взаимосвязей биоэлектрических потенциалов мозга (при использовании 20 отведений – 190 КК ЭЭГ, при 12 – 66 КК), так и для различных комбинаций связей ЭЭГ (см. схемы комбинаций на рис. 1 – «основные» – и рис. 4 – «дополнительные»). Подробнее с методикой вычисления КМС можно ознакомиться в работах, выполненных с участием нашей лаборатории [11, 12], в том числе с исследованием КМС в группах моно- и дизиготных близнецов, а также неродственных пар испытуемых. В настоящей работе коэффициент межиндивидуального сходства вычисляли по алгоритму кросскорреляции Пирсона между матрицами кросскорреляции попарно (190 значений для комбинации «Все» – полная матрица, выборочные значения матрицы – 10 значений для комбинации «Мс», 90 для комбинации «Мк» и т.д.) для всех испытуемых в группе (например, девочки 12 лет или мальчики 5–6 лет), а затем усредняли по группе с вычислением среднеквадратичных отклонений и дисперсии. Интервалы достоверности полученных средних значений КМС в каждой возрастной группе лиц мужского и женского пола оценивали по t -критерию Стьюдента с применением z -преобразования Фишера, при $p = 0.05$. В группе мужчин ($n = 15$) средние значения КМС были получены при усреднении 105 значений межиндивидуальных корреляций, вычисляемых для выделенных пространственных структур

попарно для всех мужчин в группе, у женщин в группе из 23 чел. – при усреднении 253 значений попарных кросскорреляций. Количество усредняемых значений рассчитывали по формуле:

$$n \times (n - 1) / 2. \quad (1)$$

У детей 12 лет в группах мальчиков ($n = 14$) и девочек ($n = 14$) при усреднении 91 значений межиндивидуальных попарных корреляций в каждой группе. У детей 8–9 лет в группах мальчиков ($n = 17$) и девочек ($n = 11$) при усреднении 136 и 55 значений межиндивидуальных попарных корреляций соответственно. У детей 5–6 лет – при усреднении 66 и 91 значений КМС в группах мальчиков ($n = 12$) и девочек ($n = 14$). В группе новорожденных средние значения КМС были получены у мальчиков ($n = 9$) и у девочек ($n = 7$) при усреднении 36 и 21 значений КМС соответственно. Таким образом, в исследуемых возрастных группах средние значения оценок межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ (R), формировали с помощью усреднения значений КМС среди испытуемых одного пола в пределах каждой из возрастных групп. Для всех полученных средних значений R вычисляли интервалы достоверности (при $p = 0.05$) с использованием z -преобразования Фишера (табл. 1). Комбинаций связей ЭЭГ, по которым оценивали уровень КМС в каждой возрастной группе (отдельно у лиц разного пола – т.е. в восьми группах), было 17–11 основных и 6 дополнительных (схемы комбинаций приведены на рис. 1 и рис. 4).

Комбинация связей ЭЭГ, названная условно «Все» (что значит – все связи), была сформирована из полной матрицы корреляций ЭЭГ (размерностью 20×20 – 190 значений, 12×12 – 66 значений). К «выборочным» основным комбинациям относятся:

«Мс» – межполушарные связи ЭЭГ между билатерально симметричными областями коры (например, Fp_1 – Fp_2 , C_3 – C_4 и т.д.) – всего 10 связей при использовании 20 отведений, 6 – при 12;

«Мк» – межполушарные «косые» связи;

«Бл» – «ближние связи» – дистантные связи ЭЭГ, оцениваемые для рядом находящихся отведений в каждом из полушарий;

«Дл» – «длинные связи» – внутриполушарные связи ЭЭГ дистантно удаленных зон коры в обоих полушариях, т.е. связи через одно и более отведений в каждом из полушарий;

«Лп+Пп» – все внутриполушарные связи ЭЭГ в пределах левого и правого полушарий;

«Лв» – «левые височные» – связи ЭЭГ височных отделов левого полушария с ЭЭГ от других отведений обоих полушарий (за исключением височных отделов правого полушария);

Таблица 1. Значения коэффициентов межиндивидуального сходства пространственных структур дистантных взаимосвязей электроэнцефалограммы (ЭЭГ), оцениваемые по 11 основным и 6 дополнительным комбинациям связей ЭЭГ в группах лиц мужского пола и лиц женского пола разного возраста (у взрослых, детей 12 лет, 5–6 лет и у новорожденных)

Комбинации связей ЭЭГ	Взрослые				Дети 12 лет			
	Мужчины		Женщины		Мальчики		Девочки	
	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал
Все	0.84	+0.014 –0.015	0.88	+0.002 –0.002	0.87	+0.002 –0.002	0.89	+0.001 –0.002
Мс	0.91	+0.014 –0.017	0.97	+0.001 –0.001	0.90	+0.005 –0.005	0.94	+0.003 –0.004
Мк	0.79	+0.019 0.021	0.85	+0.003 –0.003	0.80	+0.004 –0.004	0.84	+0.003 –0.003
Бл	0.43	+0.039 –0.041	0.65	+0.005 –0.005	0.51	+0.006 –0.006	0.56	+0.006 –0.006
Дл	0.75	+0.022 –0.024	0.77	+0.004 –0.004	0.77	+0.004 –0.004	0.79	+0.007 –0.007
Лп+Пп	0.85	+0.003 –0.000	0.85	+0.002 –0.003	0.85	+0.002 –0.002	0.87	+0.003 –0.003
Лв	0.85	+0.014 –0.016	0.87	+0.003 –0.003	0.90	+0.003 –0.003	0.91	+0.002 –0.002
Пв	0.82	+0.018 –0.020	0.87	+0.003 –0.003	0.89	+0.003 –0.003	0.89	+0.004 –0.004
Фр	0.89	+0.015 –0.018	0.94	+0.002 –0.002	0.86	+0.006 –0.006	0.93	+0.004 –0.004
Цн	0.80	+0.021 –0.024	0.91	+0.002 –0.002	0.89	+0.003 –0.003	0.91	+0.001 –0.001
Окц	0.88	+0.012 –0.013	0.91	+0.002 –0.003	0.88	+0.003 –0.003	0.91	+0.002 –0.003
Данные с учетом «гемисферного» принципа								
Лп	0.87	+0.011 –0.012	0.87	+0.002 –0.003	0.88	+0.003 –0.004	0.91	+0.002 –0.002
Пп	0.87	+0.013 –0.015	0.87	+0.003 –0.003	0.87	+0.002 –0.002	0.89	+0.004 –0.004
Дл_Л	0.81	+0.006 –0.006	0.82	+0.005 –0.005	0.82	+0.007 –0.007	0.87	+0.005 –0.005
Дл_П	0.77	+0.008 –0.009	0.81	+0.004 –0.005	0.83	+0.004 –0.005	0.84	+0.006 –0.006
Бл_Л	0.46	+0.011 –0.011	0.70	+0.008 –0.009	0.62	+0.007 –0.007	0.67	+0.007 –0.008
Бл_П	0.49	+0.014 –0.014	0.67	+0.005 –0.005	0.49	+0.012 –0.012	0.56	+0.009 –0.009

Таблица 1. Окончание

Комбинации связей ЭЭГ	Дети 8–9 лет				Дети 5–6 лет				Новорожденные			
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки	
	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал	Сред. знач.	Довер. интер- вал
Все	0.89	+0.003 –0.003	0.88	+0.002 –0.002	0.89	+0.003 –0.003	0.91	+0.002 –0.002	0.84	+0.003 –0.003	0.84	+0.007 –0.008
Мс	0.95	+0.002 –0.002	0.95	+0.003 –0.003	0.96	+0.003 –0.003	0.96	+0.001 –0.002	0.92	+0.014 –0.018	0.89	+0.020 –0.024
Мк	0.86	+0.003 –0.003	0.83	+0.004 –0.004	0.85	+0.003 –0.003	0.87	+0.003 –0.003	0.81	+0.005 –0.005	0.84	+0.008 –0.009
Бл	0.61	+0.009 –0.009	0.62	+0.009 –0.009	0.72	+0.008 –0.009	0.71	+0.005 –0.005	0.58	+0.013 –0.014	0.55	+0.037 –0.039
Дл	0.78	+0.007 –0.007	0.73	+0.009 –0.010	0.79	+0.007 –0.007	0.81	+0.006 –0.007	0.81	+0.009 –0.010	0.68	+0.032 –0.035
Лп+Пп	0.85	+0.006 –0.006	0.84	+0.004 –0.004	0.86	+0.003 –0.004	0.88	+0.003 –0.003	0.81	+0.005 –0.006	0.78	+0.012 –0.013
Лв	0.90	+0.003 –0.004	0.90	+0.003 –0.003	0.92	+0.003 –0.003	0.93	+0.002 –0.002	0.86	+0.007 –0.007	0.82	+0.010 –0.011
Пв	0.88	+0.004 –0.004	0.87	+0.005 –0.005	0.91	+0.003 –0.003	0.92	+0.002 –0.002	0.80	+0.009 –0.009	0.86	+0.009 –0.009
Фр	0.95	+0.003 –0.003	0.95	+0.003 –0.003	0.93	+0.003 –0.004	0.94	+0.002 –0.002	0.86	+0.006 –0.006	0.86	+0.009 –0.010
Цн	0.89	+0.002 –0.002	0.89	+0.002 –0.002	0.89	+0.005 –0.006	0.93	+0.002 –0.002	0.82	+0.007 –0.007	0.80	+0.013 –0.014
Окц	0.89	+0.005 –0.005	0.88	+0.004 –0.004	0.87	+0.004 –0.004	0.91	+0.003 –0.003	0.77	+0.023 –0.025	0.76	+0.016 –0.017
Данные с учетом «гемисферного» принципа												
Лп	0.88	+0.006 –0.006	0.88	+0.004 –0.004	0.90	+0.002 –0.002	0.91	+0.002 –0.002	0.87	+0.005 –0.006	0.83	+0.009 –0.009
Пп	0.86	+0.006 –0.006	0.87	+0.004 –0.004	0.88	+0.003 –0.003	0.89	+0.003 –0.003	0.81	+0.010 –0.011	0.87	+0.004 –0.004
Дл_Л	0.85	+0.008 –0.008	0.81	+0.007 –0.007	0.86	+0.004 –0.004	0.88	+0.004 –0.004	0.83	+0.024 –0.028	0.84	+0.019 –0.021
Дл_П	0.81	+0.008 –0.008	0.80	+0.008 –0.008	0.82	+0.005 –0.005	0.83	+0.006 –0.006	0.91	+0.007 –0.008	0.86	+0.009 –0.009
Бл_Л	0.66	+0.012 –0.013	0.69	+0.010 –0.010	0.81	+0.007 –0.008	0.79	+0.005 –0.005	0.69	+0.017 –0.018	0.62	+0.028 –0.032
Бл_П	0.63	+0.009 –0.009	0.64	+0.013 –0.013	0.71	+0.009 –0.010	0.72	+0.006 –0.006	0.58	+0.023 –0.024	0.70	+0.014 –0.015

Примечание: интервалы достоверности полученных средних значений КМС оценивали по t -критерию Стьюдента с применением z -преобразования Фишера, при $p = 0.05$. Обозначения комбинаций связей ЭЭГ см. в разделе Методика.

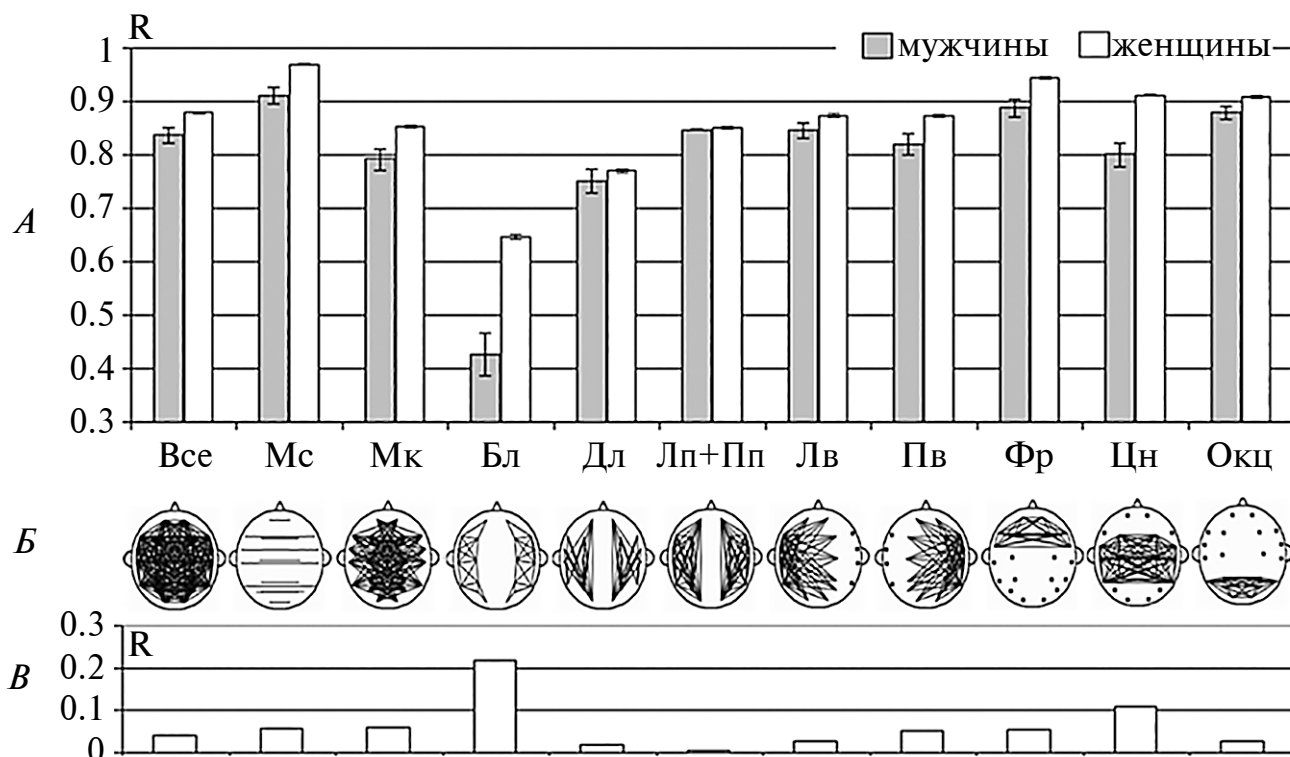


Рис. 1. Межиндивидуальное сходство пространственной организации ЭЭГ у мужчин и женщин (половые различия). *А* — средние величины коэффициентов межиндивидуального сходства 11 выделенных пространственных структур дистантных взаимосвязей ЭЭГ в группе мужчин (серые столбики) и в группе женщин (белые столбики) в основных комбинациях связей ЭЭГ. По вертикали — средние значения оценок межиндивидуальной корреляции R , анализируемые в группе из 15 мужчин по 105 внутрипарным корреляциям, а в группе из 23 женщин — по 253 корреляциям; по горизонтали — обозначения комбинаций связей ЭЭГ. Доверительные интервалы оценивались по t -критерию Стьюдента с применением z -преобразования Фишера, при $p = 0.05$. *Б* — схемы 11 выделенных комбинаций межрегиональных связей ЭЭГ (обозначения в тексте методики). *В* — половые различия в степени межиндивидуального сходства 11 пространственных структур дистантных взаимосвязей ЭЭГ, оцениваемых в группах мужчин ($n = 15$) и женщин ($n = 23$), по вертикали — средние значения межиндивидуальной корреляции R .

«Пв» — «правые височные» — связи ЭЭГ височных отделов правого полушария с ЭЭГ от других отделений обоих полушарий (за исключением височных отделов левого полушария);

«Фр» — «фронтальные» — межполушарные связи биопотенциалов и относительно короткие внутриполушарные связи ЭЭГ в пределах фронтальных отделов коры обоих полушарий;

«Цн» — «центральные» — межполушарные связи биопотенциалов и относительно короткие внутриполушарные связи ЭЭГ в пределах центрально-теменных отделов коры обоих полушарий;

«Окц» — «окципитальные» — межполушарные и относительно короткие внутриполушарные связи биопотенциалов в затылочных областях обоих полушарий.

Дополнительно исследовали межиндивидуальное сходство в следующих шести комбинациях связей ЭЭГ: «Лп», «Пп», «Дл_Л», «Дл_П», «Бл_Л», «Бл_П» (схема на рис. 4). Эти комбинации были получены разделением по полушариям описанных ранее комбинаций «Лп+Пп», «Дл» и «Бл» (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее важным результатом настоящего исследования стало выявление высокого уровня межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ во всех обследованных группах — у детей и у взрослых. По всем выделенным комбинациям связей биопотенциалов мозга (кроме комбинации «Бл» — близких связей ЭЭГ) коэффициенты сходства в группах взрослых испытуемых достигали высоких величин, превышая значения 0.75–0.80

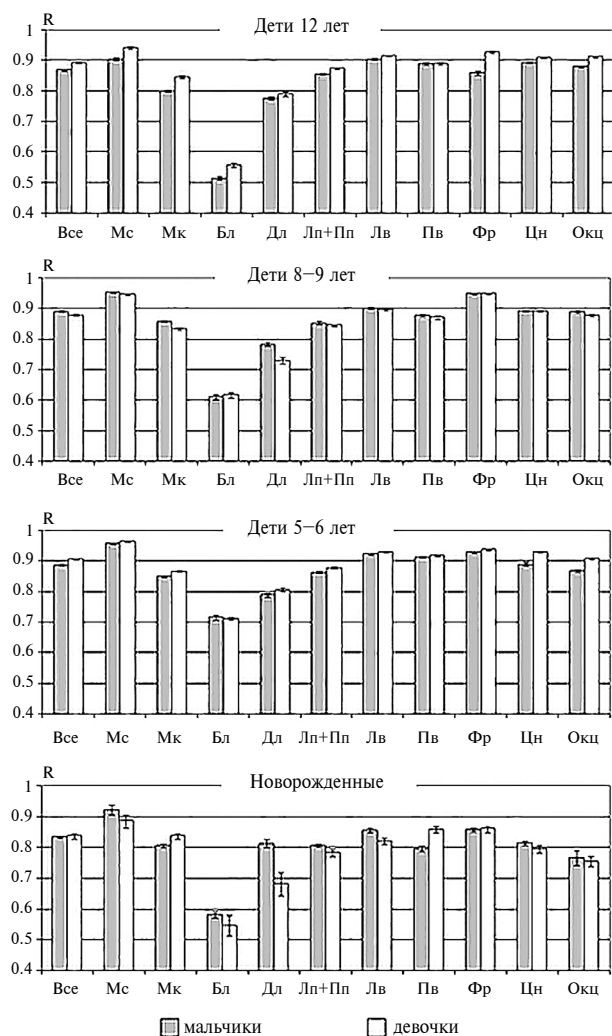


Рис. 2. Средние величины коэффициентов межиндивидуального сходства пространственных структур дистантных взаимосвязей ЭЭГ в группах мальчиков (серые столбики) и в группах девочек (белые столбики) разного возраста, оцениваемые в 11 выделенных комбинациях связей ЭЭГ.

Доверительные интервалы оценивались по t -критерию Стьюдента с применением z -преобразования Фишера, при $p = 0.05$. Обозначения структур см. рис. 1.

(рис. 1, табл. 1, Взрослые, Мужчины и Женщины). Отличия от нуля значений КМС были значимыми с высокой степенью статистической достоверности — при $p \leq 0.01$. Самый высокий уровень КМС был выявлен для комбинации связей «Мс» (межполушарные связи ЭЭГ между симметричными областями полушарий) в группе женщин — 0.97, в группе мужчин — 0.91 (рис. 1, А, Б). Для понимания различной роли в организации системной деятельности мозга межкорковых и корково-подкорковых

интегративных систем, осуществляющих разные способы межполушарного взаимодействия, немаловажным следует считать выявляющиеся значительные и достоверные отличия коэффициентов межиндивидуального сходства, оцениваемых в отдельности для комбинаций «прямых» («Мс») и «диагональных» гетеротопических («Мк») связей ЭЭГ-полушарий. В последнем случае КМС оказывались значительно ниже (в группе мужчин — 0.79, в группе женщин — 0.85, табл. 1).

Высокими значениями КМС, превышающими в группе женщин уровень 0.90, характеризовались также комбинации дистантных связей биопотенциалов, выделенных в пределах передних и задних отделов обоих полушарий мозга. Это — комбинации связей ЭЭГ фронтальных отделов «Фр» (с КМС у мужчин — 0.89, а у женщин — 0.94) и окципитальных отделов «Окц» (с КМС = 0.88, 0.91 соответственно). Также высоким уровнем межиндивидуального сходства отличалась и комбинация связей ЭЭГ, выделенных в пределах центрально-теменных отделов обоих полушарий, — «Цн» (у мужчин КМС — 0.80, у женщин — 0.91). Существенно, что все эти три комбинации включали как межполушарные связи ЭЭГ соответствующих им билатерально-симметричных отделов коры, так и относительно короткие и длинные внутрислошарные связи ЭЭГ.

Наименьшие значения межиндивидуального сходства были характерны для комбинации «Бл» (КМС = 0.43 у мужчин и 0.65 у женщин), это комбинация близких внутрислошарных связей ЭЭГ, оценки коэффициентов межиндивидуального сходства для которой производили совместно для обоих полушарий. В свою очередь, относительно небольшими значениями коэффициентов межиндивидуального сходства отличалась комбинация длинных внутрислошарных связей ЭЭГ — комбинация «Дл», т.е. связей, оцениваемых в каждом из полушарий через один и более электрод. Эти оценки, хотя и превышали уровень 0.70–0.75 у мужчин и 0.78 у женщин, но оказывались также ниже КМС, характерных для остальных комбинаций связей ЭЭГ (рис. 1). Очевидно, относительно невысокие значения коэффициентов межиндивидуального сходства пространственной структуры межрегиональных связей биопотенциалов для этих двух комбинаций связей ЭЭГ («Бл» и «Дл») указывают на повышенную вариабельность у разных индивидуумов пространственной организации биопотенциалов, опосредуемых в обоих полушариях мозга через морфофункциональные системы, лежащие в основе обеспечения дистантного взаимодействия активности зон коры в пределах каждого из полушарий, как достаточно удаленных, так и в особой мере — близких межкортикальных взаимодействий.

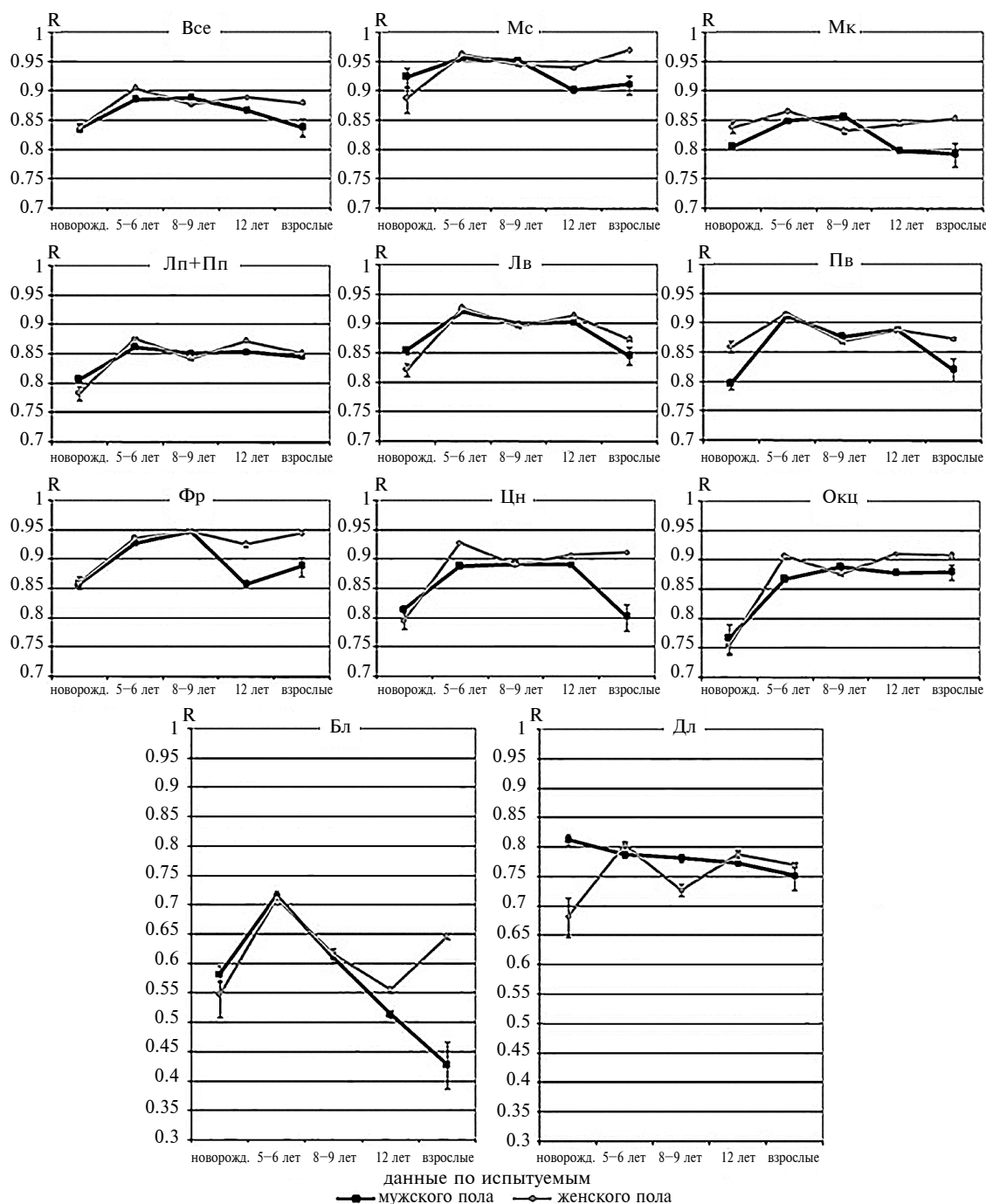


Рис. 3. Возрастная динамика коэффициентов межличностного сходства пространственных структур дистантных взаимосвязей ЭЭГ в группах лиц мужского пола (черная линия) и лиц женского пола (серая линия) разного возраста, оцениваемых в 11 выделенных комбинациях связей ЭЭГ. Обозначения см. рис. 1.

К наиболее интересным результатам нашего исследования можно отнести выявление ярких половых различий уровня межличностного сходства пространственной организации ЭЭГ. У взрослых испытуемых для всех комбинаций связей КМС

устойчиво и достоверно был выше у женщин (рис. 1). Наибольшие различия у лиц разного пола оказались характерны для комбинации близких связей ЭЭГ «Бл», со значениями КМС в группе мужчин $0.43^{+0.04}_{-0.04}$, а в группе женщин — $0.65^{+0.01}_{-0.01}$

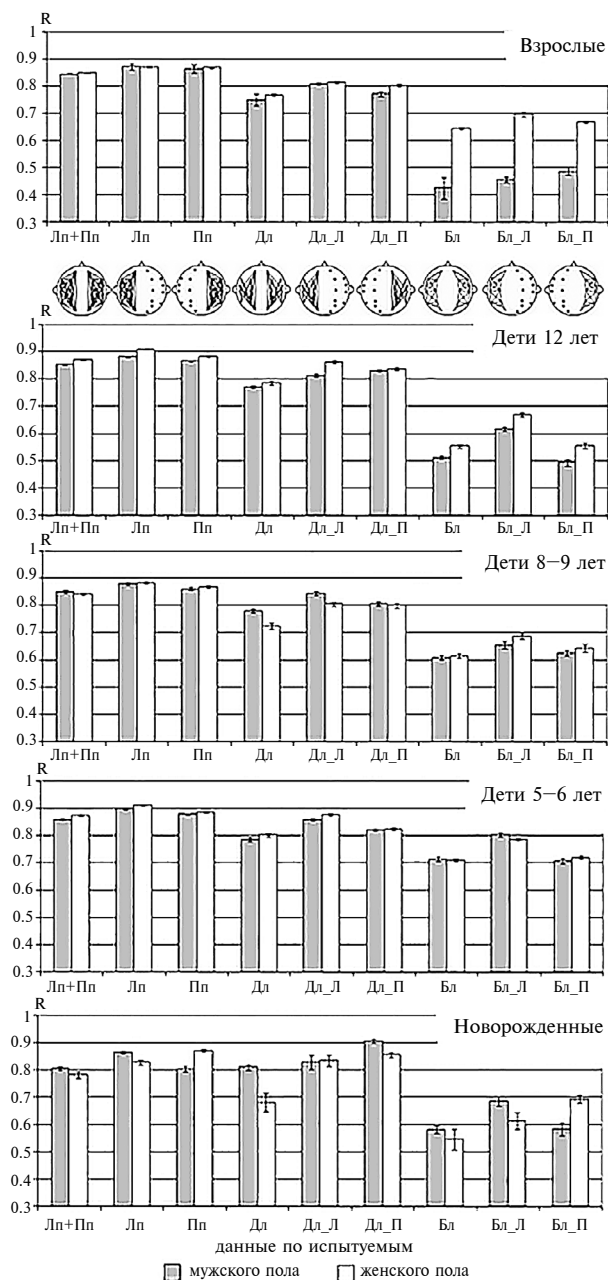


Рис. 4. Средние величины коэффициентов межиндивидуального сходства пространственных структур дистантных взаимосвязей ЭЭГ в группах лиц мужского пола (серые столбики) и женского пола (белые столбики) в трех основных («Лп+Пп», «Дл» и «Бл») и шести дополнительных комбинациях связей ЭЭГ («Лп», «Пп», «Дл_Л», «Дл_П», «Бл_Л», «Бл_П»). Обозначения см. раздел Методика.

(табл. 1). Разность этих величин составляет 0.22, что, как видно из рис. 1, *В*, является максимальным различием значений КМС среди всех комбинаций связей ЭЭГ, оцениваемых в группах мужчин и женщин. Также довольно высокий уровень половых

различий (0.12) наблюдался для комбинации «Пн» (межполушарные и внутриволновые связи ЭЭГ в пределах центрально-теменных отделов полушарий). Менее выраженными, но достоверными различиями значений КМС у лиц разного пола выделялись обе комбинации межполушарных связей ЭЭГ — «Мс» и «Мк» (рис. 1). Обе эти комбинации (включая в отдельности межполушарные связи ЭЭГ между билатерально-симметричными и несимметричными отделами коры) также отличаются достоверным превышением значений КМС у женщин.

В комбинациях дистантных связей ЭЭГ височных отделов левого «Лв» и правого «Пв» полушарий КМС также был достоверно выше у женщин. При этом выявился интересный аспект половых различий — в группе женщин значение КМС, как для связей ЭЭГ височных отделов левого полушария «Лв», так и правого «Пв», было одинаковым — $0.88^{+0.01}_{-0.01}$, в то время как в группе мужчин наблюдались значимые полушарные отличия этого показателя за счет достоверно более низких значений КМС для «Пв» — $0.82^{+0.02}_{-0.02}$, при $0.85^{+0.01}_{-0.02}$ для «Лв».

Особый интерес представляет изучение особенностей межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ в онтогенезе. В обследованных нами четырех группах детей был выявлен высокий уровень КМС — у детей 5-6, 8-9 и 12 лет он превышал уровень 0.8, а по многим комбинациям и достигал уровня 0.9 (рис. 2, табл. 1). У детей младшей из обследованных возрастной группы (от рождения до одного месяца) КМС для большинства комбинаций превышал уровень 0.7, часто достигая уровня 0.8, а для комбинации «Мс» превышая 0.9. Важно отметить, что во всех возрастных группах уровень КМС для комбинации межполушарных связей между билатерально симметричными областями коры был максимальным среди всех комбинаций связей ЭЭГ (рис. 1 и 2, табл. 1). Минимальный уровень КМС был характерен для комбинации «Бл» (короткие внутриволновые связи) — и это также прослеживалось во всех четырех возрастных группах (на самом деле — в восьми группах, так как КМС в каждой возрастной группе вычислялись отдельно для лиц мужского и женского пола). Постоянство этих соотношений обуславливает сходство профилей КМС для различных комбинаций связей ЭЭГ в группах испытуемых разных возрастов.

Половые различия уровней межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ в различных комбинациях связей, так отчетливо выраженные в группе взрослых испытуемых, наблюдались и среди детей разного возраста. Наиболее схожими с наблюдаемыми у взрослых они оказались в группах детей 5-6 и 12 лет — практически во всех комбинациях связей ЭЭГ КМС был

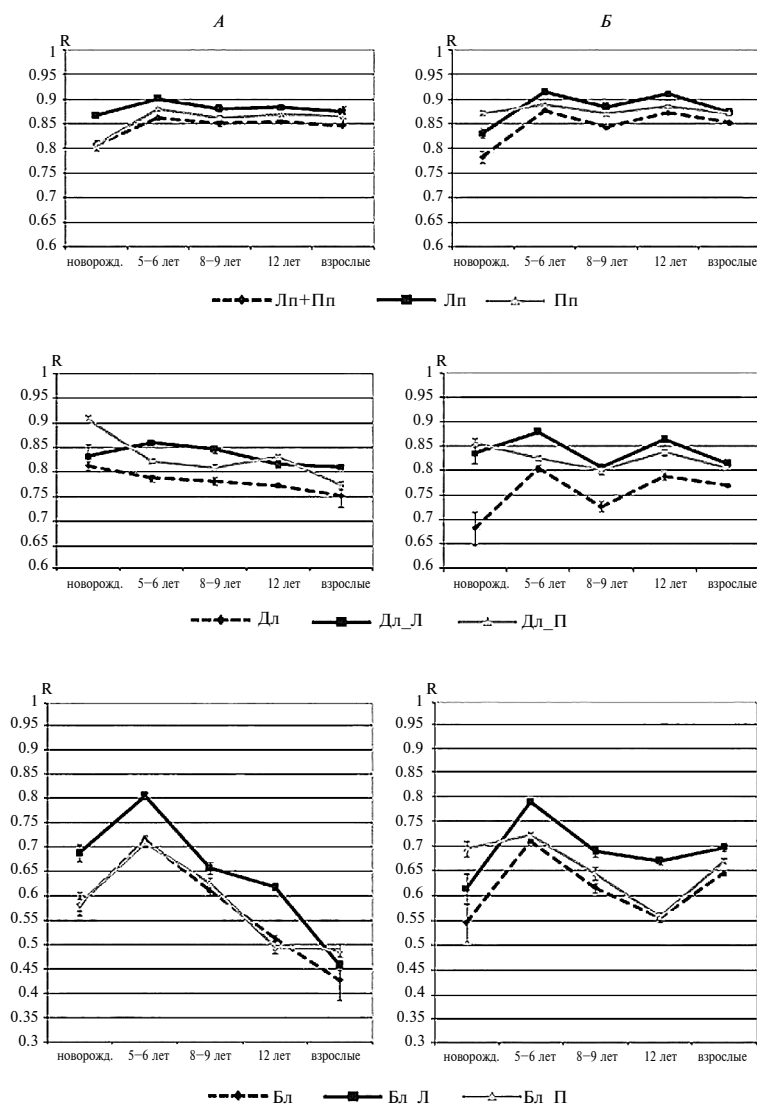


Рис. 5. Возрастная динамика коэффициентов межличностного сходства пространственных структур дистантных взаимосвязей ЭЭГ в группах лиц мужского пола (черная линия) и в лиц женского пола (серая линия) разного возраста, оцениваемых в каждом из полушарий в отдельности в трех основных («Лп+Пп», «Дл» и «Бл») и шести дополнительных комбинациях связей ЭЭГ («Лп», «Пп», «Дл_Л», «Дл_П», «Бл_Л», «Бл_П»). А — данные по лицам мужского пола, Б — данные по лицам женского пола.

достоверно выше у девочек. У детей 8–9 лет половые различия были сглажены, а у новорожденных для многих комбинаций носили обратный характер.

Интересно, что комбинация дистантных связей «Дл» особенно выделялась во всех возрастных группах различиями КМС у лиц разного пола: среди новорожденных и детей 8–9 лет уровень КМС был достоверно выше у мальчиков, а у взрослых эта комбинация характеризовалась минимальными половыми различиями (после комбинации «Лп+Пп» — внутриполушарные связи ЭЭГ в пределах левого и правого полушарий — наиболее

близкой к «Дл»). У детей 5–6 и 12 лет именно для этой комбинации связей различия значений КМС в группах мальчиков и девочек были минимальны. Комбинация «Дл» включает в себя внутриполушарные связи ЭЭГ дистантно удаленных зон коры в обоих полушариях — так называемые «длинные связи».

Возрастная динамика межличностного сходства пространственной организации ЭЭГ (рис. 3) заключалась в низком относительно других возрастных групп, но в целом достаточно высоком уровне значений КМС у новорожденных, затем в наиболее высоком уровне КМС у детей 5–6 лет и

постепенном (для большинства комбинаций) или резко (в случае близких связей) снижении КМС к взрослому возрасту. Однако нужно напомнить, что во всех возрастных группах уровень КМС для всех рассмотренных комбинаций связей (кроме «Бл») остается высоким (табл. 1.)

Также при рассмотрении значений КМС в разных возрастных группах в отдельных комбинациях связей ЭЭГ выявились некоторые интересные особенности. Так, КМС по комбинации «Фр» — меж- и внутрислоушарные связи фронтальных и передневисочных отделов коры — у детей 8–9 лет достигает уровня 0.95 (рис. 3, табл. 1), т.е. такого же, как по комбинации «Мс» — межполушарные связи между симметричными отделами коры (а по комбинации «Мс» межиндивидуальное сходство максимально во всех исследованных нами возрастных группах — рис. 1 и 2, табл. 1). По комбинации «Фр» наблюдается повышение значений КМС с периода новорожденности до 8–9 лет, при этом у мальчиков и девочек значения КМС очень близки — половых различий практически нет. Затем в возрасте 12 лет наблюдается снижение уровня КМС — резкое у мальчиков и более плавное у девочек. У взрослых уровень межиндивидуального сходства по комбинации «Фр» снова возрастает: у женщин до уровня 0.94, у мужчин — 0.89, т.е. прочно занимает второе место после комбинации «Мс».

Отдельного внимания заслуживает динамика уровня КМС по комбинации «Окц» у мужчин: достигая уровня 0.87 у детей 5–6 лет (после 0.77 у новорожденных), КМС выходит на плато — держится на этом уровне во всех возрастных группах с очень небольшими колебаниями (0.89 у мальчиков 8–9 лет, 0.88 — у 12-летних, 0.88 — у взрослых испытуемых, рис. 3, табл. 1). Это самая «стабильная» комбинация у лиц мужского пола.

Резкий перепад значений КМС между группами 8–9 и 12 лет у мальчиков наблюдался для комбинаций «Мс», «Мк», «Фр» и «Бл». Затем у взрослых, в группе мужчин, он стабилизировался для межполушарных связей («Мс» и «Мк»), для фронтальных значительно вырос, а для близких связей упал до уровня 0.43 (минимального для всех обследованных возрастных групп и всех изучаемых комбинаций ЭЭГ).

У лиц и мужского, и женского пола по комбинации близких связей («Бл») КМС, начиная с возраста 5–6 лет, значительно понижался до 12 лет (у мальчиков — 0.72–0.61–0.51, у девочек — 0.71–0.62–0.56), а затем — половые различия проявляются очень резко — у мужчин он продолжает интенсивно снижаться и опускается до 0.43, а у женщин, наоборот, резко возрастает до 0.65.

По комбинациям «Лв» и «Пв» в группе взрослых, по сравнению с группой 12 лет, наблюдалось значительное снижение КМС у мужчин, а у

женщин — более плавное, особенно для височных связей зон правого полушария. По комбинации «Цн» у женщин КМС остался на прежнем уровне 0.91 (по сравнению с группой 12 лет), а у мужчин значительно понизился — с 0.89 до 0.80 (табл. 1).

Особый интерес представляет изучение степени сходства у разных индивидуумов пространственной организации межрегиональных взаимодействий потенциалов мозга при оценке КМС в отдельности по каждому из полушарий. Из трех комбинаций внутрислоушарных связей, оцениваемых одновременно в пределах обоих полушарий — «Лп+Пп», «Дл» и «Бл» — были сформированы шесть дополнительных комбинаций дистантных связей ЭЭГ, выделенных в отдельности для левого и правого полушария: «Лп», «Пп», «Дл_Л», «Дл_П», «Бл_Л», «Бл_П». Оценки межиндивидуального сходства организации ЭЭГ как у взрослых, так и у детей показали, что при «разделении по полушариям» дистантных связей ЭЭГ величины КМС значимо увеличиваются для тех же самых групп испытуемых (рис. 4, табл. 1). Существенно, что такой «гемисферный принцип» выполняется как для оценок КМС, проведенных для удаленных внутрислоушарных взаимодействий («Дл_Л», «Дл_П»), так и для близких связей ЭЭГ («Бл_Л», «Бл_П»), так и при их объединении в общую структуру связей в пределах каждого из полушарий («Лп», «Пп»). Такой принцип повышения межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ в пределах одной и той же группы испытуемых при разделении межрегиональных связей потенциалов мозга на принадлежащие в отдельности либо левому, либо правому полушарию выполняется как в группах мужчин, так и женщин, мальчиков и девочек разного возраста, т.е. независимо от пола испытуемых. Однако следует подчеркнуть, что для комбинации близких связей ЭЭГ («Бл») гемисферный принцип как у лиц мужского пола, так и у лиц женского пола во всех изучаемых нами возрастных группах, даже у новорожденных, выполняется в основном только по левому полушарию, т.е. для комбинации «Бл_Л». По правому полушарию значения КМС для «Бл_П» и «Бл» почти полностью совпадают (рис. 5).

Таким образом, к наиболее важным результатам настоящего исследования относятся следующие: высокий уровень КМС у испытуемых во всех возрастных группах; наибольший уровень межиндивидуального сходства — в организации межполушарных связей между симметричными областями полушарий мозга, наименьший — в организации близких связей ЭЭГ; достоверные половые отличия в уровнях КМС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По образному выражению *R. Plomin*, каждый человек представляет собой уникальный генетический эксперимент, который никогда не повторится [20]. Помимо уникального, только ему присущего набора генов (исключение составляют однояйцевые близнецы), определяющего его развитие, человек попадает в особую среду, которая может влиять на него, в очень широком диапазоне модифицируя проявление унаследованных признаков. И эта среда оказывается также уникальной для каждого человека (и близнецы здесь не являются исключением), так как, формируя личность определенным образом, она быстро становится одновременно и объектом формирования со стороны развивающейся личности. Даже в одной семье среда является индивидуально-специфической для каждого ее члена [21]. Изучая генетическую детерминацию системной деятельности мозга человека, целесообразно выделять два относительно независимых аспекта: нормативные (универсальные, общеизвестные) закономерности и межиндивидуальные вариации реализации этих закономерностей, т.е. формирование индивидуальных различий [17]. В нашей работе в фокусе внимания был первый аспект.

Высокий уровень межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ во всех обследованных возрастных группах позволяет предполагать наличие значительной генетической обусловленности системной организации биоэлектрической активности головного мозга человека на разных этапах онтогенеза. В пользу такого предположения свидетельствует также подобие профилей значений КМС во всех десяти независимых подгруппах испытуемых (пять возрастов, два пола): наиболее высокий уровень межиндивидуального сходства — для межполушарных связей симметричных отделов коры, наименьший — для ближних внутриполушарных связей ЭЭГ.

Обоснованием допустимости рассматривать результаты как применимые к человеческой популяции в целом может служить статистическая достоверность полученных данных и большое число усредняемых значений межиндивидуальных корреляций при подсчете КМС для выбранных комбинаций связей ЭЭГ (так, в группе женщин ($n = 23$) результаты были получены при усреднении 253 значений межиндивидуальных попарных кросс-корреляций, в группе мужчин ($n = 15$) — 105). В отдельном, проведенном ранее исследовании (с применением 12-ти отведений ЭЭГ [22]) с целью выявления межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ нами были обследованы 59 взрослых испытуемых — 27 мужчин и 32 женщины, т.е. КМС оценивались по 351 и 496 внутрипарным корреляциям соответственно. Следует отметить, что и в этих группах наблюдался

высокий уровень межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ в целом для различных комбинаций связей ЭЭГ (выше 0.7, кроме комбинации «Бл»), максимальный уровень КМС для межполушарных связей симметричных зон полушарий, минимальный — для ближних связей ЭЭГ, т.е. все основные результаты оказались взаимоподтверждающими в независимых друг от друга исследованиях. Подтвердилось и достоверное превышение уровня КМС у женщин по сравнению с мужчинами по всем аналогичным комбинациям связей, а также и по другим, новым комбинациям, а именно дистантным связям ЭЭГ для каждого из отведений с ЭЭГ всех остальных отведений: уровень КМС был выше у женщин во всех этих комбинациях, кроме P_3 и P_4 (связи теменных зон со всеми остальными). Максимальный уровень половых различий так же, как и в настоящем исследовании, наблюдался для комбинации «Бл» — для связей ЭЭГ прилежащих областей коры. В обеих группах — и мужчин, и женщин — наблюдался интересный феномен: максимальных значений КМС достигал в четырех комбинациях связей ЭЭГ — лобных и затылочных отведений Fp_1 , Fp_2 и O_1 , O_2 со всеми остальными отведениями. Эти связи ЭЭГ соответствуют длинным ассоциативным фронтально-окципитальным путям полушарий, и высокий уровень межиндивидуального сходства, оцениваемый по большому числу попарных корреляций, и у мужчин, и у женщин подтверждает значительную генетическую обусловленность их становления. Ранее по этим связям были получены подобные результаты [12]. Согласно работам [8, 9], эти длинные фронтально-окципитальные пути, наряду с комиссуральными и транскаллозальными связями, формируют основную часть продольно-поперечного морфофункционального каркаса неокортекса.

Взаимодействию генетических и средовых факторов формирования индивидуальных морфофункциональных мозговых различий, а также интеллекта, психологических характеристик индивидуума, различных заболеваний уделяется много внимания в современных исследованиях [23, 24]. В обзорной работе [25] структурные характеристики мозга (объем головного мозга в целом, объем белого и серого вещества в различных областях мозга и т.п.) рассматриваются как эндофенотипы поведенческих фенотипов. Приводятся данные исследований об общих генетических факторах ковариации вербального и невербального интеллекта с серым веществом лобных, затылочных и парагиппокампальных областей и волокон белого вещества верхнего затылочно-лобного пучка и мозолистого тела [26]. Показан существенный вклад генетических факторов в индивидуальные особенности толщин коры во фронтальной и париетальной областях [27–30]. Выявлены высокие показатели наследуемости для плотности серого вещества в областях

Брока и Вернике, лобной коре, извилине Гешля, левой затылочной и левой теменной поясных областях, средней височной коре и миндалине [26, 31, 32] и очень высокие — для индивидуальных различий в плотности белого вещества кортикоспинального тракта, мозолистого тела, верхнего продольного и окципито-фронтального пучков [26, 32, 33]. При этом важно учитывать, что влияние генетических факторов может ослабляться или усиливаться под воздействием среды — генотип-средовое взаимодействие играет важную роль в формировании индивидуальных особенностей конкретного человека. Пол, возраст, социально-экономический статус, IQ [23, 24] оказывают влияние на степень реализации генетической обусловленности. Индивидуальный фенотип формируется как результат накопления и генетических особенностей, и средовых влияний, и результатов их сложного взаимодействия [17].

В обзоре [25] анализируется роль генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий структурных характеристик мозга, на генетическом уровне связанных с поведенческими характеристиками индивида (интеллект, шизофрения, биполярное расстройство и т.п.) и исследуемых с применением магнитно-резонансной томографии и диффузно-тензорной визуализации. Отмечается весомый вклад близнецовых исследований в доказательство значительной роли генетических факторов в формировании индивидуальных различий структурных характеристик мозга (общий объем мозга, толщина и площадь поверхности коры головного мозга, объем серого и белого вещества в мозге и др.). В настоящее время переход к масштабным исследованиям на базе международных коллабораций в формате многоцентровых консорциумов и сопутствующему росту исследуемых выборок, а также переход к новым типам молекулярно-генетических исследований (вариация числа копий генов, полногеномные и всегеномные) позволит в обозримом будущем выявить новые молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе индивидуальных различий структурных характеристик мозга.

Целью настоящего исследования являлось выявление именно **межиндивидуального сходства** (а не индивидуальных различий) организации системной деятельности мозга человека в онтогенезе. Выявленный высокий уровень межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ во всех обследованных группах детей и взрослых, по всей вероятности, может указывать на высокую степень генетической обусловленности системной организации биоэлектрической активности головного мозга человека (как вида) на разных этапах онтогенеза.

Как было описано в результатах исследования, наибольшим межиндивидуальным сходством во

всех без исключения обследованных группах детей и взрослых обоего пола характеризовались межполушарные связи ЭЭГ симметричных отделов больших полушарий головного мозга («Мс»). Уже начиная с периода новорожденности КМС по этой комбинации связей достигает максимальных (по отношению к другим комбинациям связей ЭЭГ) значений: 0.92 и 0.89 у новорожденных мальчиков и девочек, 0.96 у детей 5–6 лет, 0.95 у 8–9-летних, 0.90 и 0.94 у мальчиков и девочек 12-ти лет, 0.91 и 0.97 (!) у мужчин и женщин. Согласованность деятельности, скоординированность функционирования обоих полушарий головного мозга настолько важна для выживания и развития, что нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие ее с самых ранних этапов онтогенеза, в наибольшей степени генетически детерминированы. Исследование связей мозга с использованием диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением у 328 близнецов (70 пар монозиготных и 91 пара дизиготных) показало, что межполушарные связи более наследуемы, чем внутримушарные и кортикоспинальные [34]. Как следует из теории системогенеза П.К. Анохина [35–37], становление тех функциональных систем, которые наиболее необходимы для выживания организма, должно опережать формирование морфофункционального обеспечения других функций. Полученные данные находятся в полном соответствии с этим утверждением. По мнению А.Н. Шеповальникова, М.Н. Цицерошина [9], межполушарные связи между симметричными отделами полушарий, наряду с длинными продольными, образуют основной "каркас" единой пространственно-распределенной динамической системы мозговой активности, которая в силу генетической детерминированности и относительной зрелости к моменту рождения обеспечивает уже на самых ранних этапах онтогенеза возможность координированной деятельности больших полушарий мозга. Другая функциональная система — относительно коротких межкортикальных связей — развивается в тесном взаимодействии с окружающей организм средой [9].

Формирование системы ближних связей ЭЭГ в большей степени определяется средовыми влияниями — эти связи более пластичны и обеспечивают возможности обучения, гибкого приспособления к меняющимся условиям. В настоящем исследовании именно по комбинации «Бл» (связи ЭЭГ между близлежащими зонами коры) во всех возрастных группах отмечался наименьший уровень межиндивидуального сходства, т.е. максимальная вариабельность пространственной организации ЭЭГ. Ранее в работах [11–13] с помощью близнецового метода были получены результаты, позволяющие утверждать, что по сравнению с другими волоконными путями коры формирование ближних межкортикальных взаимосвязей осуществляется

под преимущественным влиянием окружающей индивида среды, спонтанного и целенаправленного обучения, совокупности индивидуального опыта. Высокая пластичность "ближних связей" неокортекса относится к важнейшим механизмам обеспечения способности мозга к адаптации и обучению [8, 9].

Известно, что не только у человека, но и у многих других видов изменчивость по широкому спектру признаков выше у самцов нежели у самок [38]. Для мужчин характерна большая фенотипическая и генетическая изменчивость по признакам, определяющимся мужскими гормонами [39]. При изучении показателей более 55 000 новорожденных (Норвегия, 2008) было обнаружено, что при рождении мальчики имеют больший разброс по показателю массы тела [40]. Большая дисперсия обнаружена и по показателям крови, физической работоспособности и оценкам успеваемости в университете у юношей по сравнению с девушками [41].

Отличия по результатам измерения *IQ* между женщинами и мужчинами невелики, если брать средние значения, однако число мужчин значительно превышает число женщин на обоих концах нормального распределения [42], т.е. подтверждается большая вариабельность характеристик у лиц мужского пола. Аналогичные результаты были получены и при исследованиях интеллектуального развития больших выборок школьников и военнослужащих США (масштабные национальные проекты, включающие и лонгитюдные исследования) — по средним значениям успешности выполнения тестов половые различия были невелики (хотя и стабильны на протяжении 32-х лет), а результаты у лиц мужского пола всегда отличались большей дисперсией, чем у лиц женского пола [43]. В другом исследовании на очень большой выборке детей Шотландии ($n = 80\,000$) по средним значениям когнитивных тестов половые различия не были выявлены, но обнаружилась значительная разница в стандартных отклонениях — и низкие, и высокие показатели *IQ* чаще были у мальчиков [44]. При обследовании двух с половиной тысяч сиблингов выявлены половые различия в некоторых способностях: у мужчин выше оценки в тестах по информатике и арифметике, у женщин — в языковых тестах; и снова подтвердились данные по дисперсии оценок: в два раза больше мужчин, чем женщин, оказалось на периферии распределения, с максимальными и минимальными результатами выполнения тестов [45]. По данным большого количества исследований, большая изменчивость особей мужского пола характерна не только для человека, но и для многих других представителей животного мира. Причем у человека эта изменчивость распространяется на широкий круг параметров — как физических, не связанных непосредственно

с влиянием социума (показатели крови, вес тела при рождении, физическая работоспособность и т.п.), так и психофизиологических (параметры интеллекта, оценки успеваемости, уровень общих и специальных способностей). Большая внутривидовая вариабельность показателей и степени выраженности различных свойств у представителей мужского пола является фундаментальным аспектом различия между полами [38, 41].

В настоящем исследовании выявлены половые различия межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ — у взрослых испытуемых и у детей 5–6 и 12 лет наблюдалось достоверное ($p = 0.05$) превышение КМС у лиц женского пола по всем комбинациям связей. То есть интраиндивидуальная вариабельность статистической взаимосвязи биопотенциалов мозга была достоверно выше у лиц мужского пола, а лица женского пола характеризовались более высокой степенью межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ. Таким образом, пространственная организация ЭЭГ (степень сходства которой оценивали у лиц мужского и женского пола с помощью попарных корреляций) также относится к показателям, по которым лица мужского пола демонстрируют большую изменчивость по сравнению с лицами женского пола.

Наибольшие половые различия степени межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ выявились по комбинации ближних связей — у мужчин КМС составил всего 0.43 (у женщин — 0.65). То есть вариабельность пространственной структуры статистических связей между биопотенциалами близлежащих зон коры оказалась намного выше у лиц мужского пола. Принимая во внимание, что ближние связи формируются в большей степени под воздействием окружающей среды, нежели генотипа [11–13], и, рассматривая пространственную организацию ЭЭГ в качестве одного из эндофенотипов личности [46, 47], можно утверждать, что и в процессе формирования фенотипа лица мужского пола характеризуются более широким разбросом индивидуальных особенностей и психофизиологических характеристик.

Общепринятые представления о половых различиях в выраженности тех или иных интеллектуальных способностей (например, лучшей вербальной беглости у женщин и более высоких пространственных способностях у мужчин) постоянно дополняются новыми исследованиями с использованием современных методов. Лучшие пространственные способности мужчин связывают со структурными и функциональными особенностями головного мозга, с пренатальным и пубертатным гормональным влиянием на мозг, с социальными и образовательными стереотипами. С использованием диффузионной тензорной визуализации и моделирования структурного коннектома было

показано, что для мужского мозга характерно преобладание внутрислошарной связанности, а для женского — межполушарной [48]. Авторы объясняют это тем, что мозг лиц мужского пола максимально адаптирован к обеспечению наиболее эффективной связи между восприятием и скоординированными действиями, а для лиц женского пола в наибольшей мере важно обеспечение связи между аналитическим и интуитивным режимом обработки информации. В настоящем исследовании у лиц мужского пола во всех возрастных группах, начиная с 5–6 лет, по комбинации «Окц» (условно «окципитальные» — межполушарные и относительно короткие внутрислошарные связи ЭЭГ задневисочных, теменных, затылочных и ТРО-зон обоих полушарий) был выявлен стабильно высокий уровень межиндивидуального сходства (0.88 ± 0.01). Ранее в исследовании [22] с использованием 12 отведений ЭЭГ и анализом межиндивидуального сходства по комбинациям связей каждого отведения со всеми остальными, именно по комбинациям для теменных отведений P_3 и P_4 наблюдалось превышение уровня КМС у мужчин по сравнению с женщинами. Таким образом, более высокий уровень пространственных способностей у лиц мужского пола получает еще одну нейрофизиологическую составляющую для своего объяснения.

Известно, что генотип и типизирует, и индивидуализирует развитие [17], в связи с этим интересно проследить, как меняется степень межиндивидуального сходства пространственной организации межкортикальных взаимодействий в онтогенезе. Упорядоченность пространственно-временной организации биоэлектрической активности мозга постепенно и неуклонно возрастает в процессе развития головного мозга как результат формирования интегративных межцентральных связей коры и субкортикальных структур, создающих стабильную морфофункциональную основу для эффективной реализации процессов обучения и оптимизации приспособительных реакций организма [8–10]. При этом межиндивидуальное сходство пространственной организации ЭЭГ, как показывает настоящее исследование, не линейно изменяется от одной возрастной группы к другой. Сначала уровень КМС увеличивается (от группы новорожденных к группе детей 5–6 лет), затем выходит на плато (группы 5–6, 8–9 и 12 лет) и постепенно снижается (группа взрослых испытуемых). Для разных комбинаций связей эта схема неодинакова, особенно здесь отличаются «ближние связи» — после резкого скачка вверх от показателей у новорожденных к показателям у детей 5–6 лет оценки КМС существенно снижаются от группы к группе, достигая минимума у мужчин, а у женщин, напротив, опять возрастая.

В целом у детей 5–6, 8–9 и 12 лет по многим комбинациям связей ЭЭГ уровень

межиндивидуального сходства был несколько выше, чем у взрослых, например, уровень 0.90 у женщин был превышен для четырех комбинаций связей, у мужчин для одной, а у детей 5–6 лет — для восьми у девочек, для пяти у мальчиков. Тенденция к снижению уровня межиндивидуального сходства пространственной организации потенциалов мозга как в целом, так и в различных комбинациях дистантного взаимодействия потенциалов у лиц как мужского, так и женского пола, начиная с возраста 5–6 лет, очевидно, связана с накоплением разного опыта, формированием на его основе своего набора приспособительных реакций и индивидуальных стратегий познавательной деятельности. Индивидуальные особенности морфофункционального обеспечения адаптации к условиям существования и отражаются, по-видимому, в снижении с возрастом уровня межиндивидуального сходства пространственной организации межрегиональных взаимодействий коры головного мозга, при этом межиндивидуальная вариабельность здесь существенно выше у лиц мужского пола. Снижение уровня межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ с возрастом испытуемых обусловлено накоплением индивидуального опыта жизни и обучения и согласуется с представлениями о возрастной минимизации областей мозга, участвующих в системном обеспечении психических функций [49], и выработке индивидуальных стратегий когнитивной деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление высокого уровня межиндивидуального сходства пространственной организации ЭЭГ в группах взрослых и детей разного возраста позволяет подтвердить определяющую роль общеизвестных генетических факторов в формировании упорядоченной динамической мозговой активности, обеспечиваемой преимущественно длинными внутри- и межполушарными (билатерально-симметричными) кортико-кортикальными взаимосвязями. В то же время функционально-специфическая активность «локальных цепей» неокортекса отличается выраженной интериндивидуальной вариабельностью во всех возрастных группах, что отражает преимущественное влияние средовых воздействий на их формирование и позволяет индивидуумам успешно адаптироваться к разнообразным окружающим условиям и успешно обучаться. Достоверно более высокий уровень межиндивидуальной вариабельности пространственной организации ЭЭГ у мужчин по сравнению с женщинами ставит организацию биоэлектрической активности мозга в ряд тех многочисленных параметров, по которым мужчины демонстрируют большую изменчивость и более широкий разброс показателей как одно из основных проявлений своего пола.

Финансирование работы. ГЗ ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

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 Этическим комитетом Института эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург). Исследования проводились на базе ИЭФБ РАН, а также детских садов и школ г. Санкт-Петербурга.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования. За несовершеннолетних испытуемых согласие давали родители (или опекуны).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Braitenberg V.* Cortical architectonics: general and areal / *Architectonics of the cerebral cortex.* Brazier M.A.B., Petsche H. Raven Press. New York, 1978. P. 443.
2. *Nunez P.L.* Generation of human EEG by a combination of long and short range neocortical interactions // *Brain Topographic.* 1989. V. 1. № 3. P. 199.
3. *Nunez P.L.* Neocortical dynamics and human EEG rhythms. New York, Oxford: Oxford. Univ. Press, 1995. 708 p.
4. *Thatcher R.W.* Maturation of the human frontal lobes: physiological evidence for staging // *Dev. Neurophysiol.* 1991. V. 7. № 3. P. 397.
5. *Thatcher R.W.* Cyclic cortical reorganization during early childhood // *Brain Cogn.* 1992. V. 20. № 1. P. 24.
6. *Thatcher R.W.* Are rhythms of human cerebral development "travelling waves"? // *Behav. Brain Sci.* 1992. V. 14. № 4. P. 575.
7. *Thatcher R.W., Biver C., McAlaster R., Salazar A.* Biophysical linkage between MRI and EEG coherence in closed head injury // *Neuroimage.* 1998. V. 8. № 4. P. 307.
8. *Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Погосян А.А.* О некоторых принципах интеграции биоэлектрической активности пространственно-распределенных отделов неокортекса в целостную динамическую систему // *Физиология человека.* 1995. Т. 21. № 5. С. 36.
9. *Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н.* Эволюционные аспекты становления интегративной деятельности мозга человека // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* 1999. Т. 85. № 9–10. С. 1187.
10. *Цицерошин М.Н., Шеповальников А.Н.* Становление интегративной функции мозга / Под ред. акад. Бехтерева Н.П. СПб.: Наука, 2009. 249 с.
11. *Ивонин А.А., Цицерошин М.Н., Погосян А.А., Шуваев В.Т.* Генетическая обусловленность нейрофизиологических механизмов корково-подкорковой интеграции биоэлектрической активности мозга // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* 2002. Т. 88. № 10. С. 1330.
12. *Цицерошин М.Н., Ивонин А.А., Погосян А.А. и др.* Роль генотипа в становлении нейрофизиологических механизмов пространственной интеграции биоэлектрической активности неокортекса // *Физиология человека.* 2003. Т. 29. № 4. С. 5.
13. *Van Baal G.C., de Geus E.J., Boomsma D.I.* Genetic influences on EEG coherence in 5-year-old twins // *Behav. Genet.* 1998. V. 28. № 1. P. 9.
14. *Galton F.* On men of science, their nature and their nurture // *Proc. Royal Inst.* 1874. V. 7. P. 227.
15. *Galton F.* The history of twins, as a criterion of the relative powers of nature and nurture // *Fraser's Magazine.* 1875. V. 12. P. 566.
16. *Galton F.* Arithmetic notation of kinship (Letter) // *Nature.* 1883. V. 28. P. 435.
17. *Марютина Т.М.* Видовое и индивидуальное в развитии человека. М., 2007. (Электронный ресурс: Этология.ру).
18. *Равич-Шербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л.* Психогенетика. М.: Аспект-Пресс, 1999. 447 с.
19. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека. М.: Мир, 1990. Т. 3. С. 111.
20. *Plomin R.* Development, genetics, and psychology. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1986. 372 p.
21. *Plomin R., Daniels D.* Why are children in the same family so different from one another? // *Int. J. Epidemiol.* 2011. V. 40. № 3. P. 563.
22. *Панасевич Е.А.* Половые особенности пространственно-временной организации взаимодействия биопотенциалов мозга у взрослых и детей. Дис. ... канд. биол. наук: 13.00.02. Санкт-Петербург, 2009. 202 с.
23. *Hackman D.A., Farah M.J.* Socioeconomic status and the developing brain // *Trends Cogn. Sci.* 2009. V. 13. № 2. P. 65.
24. *Zavala C., Beam C.R., Finch B.K. et al.* Attained SES as a moderator of adult cognitive performance: Testing gene–environment interaction in various cognitive domains // *Dev. Psychol.* 2018. V. 54. № 12. P. 2356.
25. *Захаров И.М., Малых С.Б.* Исследования структурных характеристик мозга в психогенетике // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* 2020. Т. 17. № 2. P. 17.
26. *Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Posthuma D. et al.* Genetic contributions to human brain morphology

- and intelligence // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 40. P. 10235.
27. *Joshi A.A., Lepore N., Joshi S.H. et al.* The contribution of genes to cortical thickness and volume // *NeuroReport.* 2011. V. 22. № 3. P. 101.
 28. *Lenroot R.K., Schmitt J.E., Ordaz S.J. et al.* Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence // *Hum. Brain Mapp.* 2009. V. 30. № 1. P. 163.
 29. *Rimol L.M., Agartz I., Djurovic S. et al.* Sex-dependent association of common variants of microcephaly genes with brain structure // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 1. P. 384.
 30. *Yoon U., Fahim C., Perusse D., Evans A.C.* Lateralized genetic and environmental influences on human brain morphology of 8-year-old twins // *NeuroImage.* 2010. V. 53. № 3. P. 1117.
 31. *Cannon T.D., Thompson P.M., van Erp T.G.M. et al.* Mapping heritability and molecular genetic associations with cortical features using probabilistic brain atlases: Methods and applications to schizophrenia // *Neuroinformatics.* 2006. V. 4. № 1. P. 5.
 32. *Thompson P.M., Cannon T.D., Narr K.L. et al.* Genetic influences on brain structure // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. № 12. P. 1253.
 33. *Peper J.S., Zwiers M.P., Boomsma D.I. et al.* Human brain volume: What is in the genes? // *Handbook of Behavior Genetics.* New York: Springer, 2009. P. 137.
 34. *Shena K.-K., Rosea S., Frippe J. et al.* Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data // *Neuroimage.* 2014. V. 100. P. 628.
 35. *Анохин П.К.* Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 1948. Т. 26. Вып. 2. С. 81.
 36. *Анохин А.П.* Анализ изменчивости некоторых показателей биоэлектрической активности мозга человека / Системогенез и проблемы генетики мозга. М.: Наука, 1983. С. 181.
 37. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
 38. *Два пола. Зачем и почему? Эволюционная теория пола.* Сост. и ред. С.В. Геодакян. М., 2012. 250 с.
 39. *Rowe L., Houle D.* The lek paradox, condition dependence and genetic variance in sexually selected traits // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B: Biol. Sci.* 1996. V. 263. № 1375. P. 1415.
 40. *Lehre A.C., Laake P., Sexton J.A.* Differences in birth weight by sex using adjusted quantile distance functions // *Stat. Med.* 2013. V. 32. № 17. P. 2962.
 41. *Lehre A.C., Lehre K.P., Laake P., Danbolt N.C.* Greater intrasex phenotype variability in males than in females is a fundamental aspect of the gender differences in humans // *Dev. Psychobiol.* 2009. V. 51. № 2. P. 198.
 42. *Hart R.* Children's experience of Place: A Developmental Study. New York: Irvington Publishers, 1978. 518 p.
 43. *Hedges L.V., Nowell A.* Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high-scoring individuals // *Science.* 1995. V. 269. № 5220. P. 41.
 44. *Deary I.J., Thorpe G., Wilson V. et al.* Population sex differences in IQ at the age 11: The Scottish mental survey 1932 // *Intelligence.* 2003. V. 31. № 6. P. 533.
 45. *Deary I.J., Irwing P., Der G., Bates T.C.* Brother-sister differences in the g factor in intelligence: Analysis of full, opposite-sex siblings from the NLSY1979 // *Intelligence.* 2007. V. 35. № 5. P. 451.
 46. *Малых С.Б., Егорова М.С. Мешкова Т.А.* Психогенетика. СПб.: Питер, 2008. 336 с.
 47. *Iacono W.G.* Genome-wide scans of genetic variants for psychophysiological endophenotypes: Introduction to this special issue of Psychophysiology // *Psychophysiology.* 2014. V. 51. № 12. P. 1201.
 48. *Ingahalikar M., Smith A., Parker D. et al.* Sex differences in the structural connectome of the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. V. 111. № 2. P. 823.
 49. *Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Левинченко Н.В.* "Возрастная минимизация" областей мозга, участвующих в системном обеспечении психических функций: аргументы за и против // *Физиология человека.* 1991. Т. 17. № 5. С. 28.

REFERENCES

1. *Braitenberg V.* Cortical architectonics: general and areal // *Architectonics of the cerebral cortex.* Brazier M.A.B., Petsche H. Raven Press. New York, 1978. P. 443.
2. *Nunez P.L.* Generation of human EEG by a combination of long and short range neocortical interactions // *Brain Topographic.* 1989. V. 1. № 3. P. 199.
3. *Nunez P.L.* Neocortical dynamics and human EEG rhythms. New York, Oxford: Oxford. Univ. Press, 1995. 708 p.
4. *Thatcher R.W.* Maturation of the human frontal lobes: physiological evidence for staging // *Dev. Neurophysiol.* 1991. V. 7. № 3. P. 397.
5. *Thatcher R.W.* Cyclic cortical reorganization during early childhood // *Brain Cogn.* 1992. V. 20. № 1. P. 24.
6. *Thatcher R.W.* Are rhythms of human cerebral development "travelling waves"? // *Behav. Brain Sci.* 1992b. V. 14. № 4. P. 575.
7. *Thatcher R.W., Biver C., McAlaster R., Salazar A.* Biophysical linkage between MRI and EEG coherence in closed head injury // *Neuroimage.* 1998. V. 8. № 4. P. 307.

8. *Shepova'nikov A.N., Tsitseroshin M.N., Pogosian A.A.* [Principles of integration of bioelectric activity of spatially distributed areas of the neocortex into a whole dynamic system] // *Fiziologiya Cheloveka*. 1995. V. 21. № 5. P. 36.
9. *Shepova'nikov A.N., Tsitseroshin M.N.* [Evolutionary aspects of development of the integrative activity in the human brain] // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. 1999. V. 85. № 9–10. P. 1187.
10. *Tsitseroshin M.N., Shepova'nikov A.N.* [The formation of integrative brain function] / Ed. Bekhtereva N.P. St. Petersburg: Nauka, 2009. 249 p.
11. *Ivonin A.A., Tsitseroshin M.N., Pogosyan A.A., Shuvaev V.T.* Genetic determination of neurophysiological mechanisms of cortical-subcortical integration of bioelectrical brain activity // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004. V. 34. № 4. P. 369.
12. *Tsitseroshin M.N., Ivonin A.A., Pogosian A.A. et al.* The role of the genotype in the development of neurophysiological mechanisms involved in the space integration of the neocortex bioelectric activity // *Human Physiology*. 2003. V. 29. № 4. P. 393.
13. *Van Baal G.C., de Geus E.J., Boomsma D.I.* Genetic influences on EEG coherence in 5-year-old twins // *Behav. Genet.* 1998. V. 28. № 1. P. 9.
14. *Galton F.* On men of science, their nature and their nurture // *Proc. Royal Inst.* 1874. V. 7. P. 227.
15. *Galton F.* The history of twins, as a criterion of the relative powers of nature and nurture // *Fraser's Magazine*. 1875. V. 12. P. 566.
16. *Galton F.* Arithmetic notation of kinship (Letter) // *Nature*. 1883. V. 28. P. 435.
17. *Maryutina T.M.* [Species and individual in human development]. Moscow, 2007. (Electronic resource: Ethology.ru).
18. *Ravich-Shcherbo I.V., Maryutina T.M., Grigorenko E.L.* [Psychogenetics]. M.: Aspect-Press, 1999. 447 p.
19. *Vogel F., Motulski A.* [Human genetics]. M.: Mir, 1990. V. 3. P. 111.
20. *Plomin R.* Development, genetics, and psychology. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1986. 372 p.
21. *Plomin R., Daniels D.* Why are children in the same family so different from one another? // *Int. J. Epidemiol.* 2011. V. 40. № 3. P. 563.
22. *Panasevich E.A.* [Sexual features of the spatiotemporal organization of the interaction of brain biopotentials in adults and children. Cand. of biol. sci. diss. St. Petersburg, 2009. 202 p.
23. *Hackman D.A., Farah M.J.* Socioeconomic status and the developing brain // *Trends Cogn. Sci.* 2009. V. 13. № 2. P. 65.
24. *Zavala C., Beam C.R., Finch B.K. et al.* Attained SES as a moderator of adult cognitive performance: Testing gene–environment interaction in various cognitive domains // *Dev. Psychol.* 2018. V. 54. № 12. P. 2356.
25. *Zakharov I.M., Maljich S.B.* [Studies of the structural characteristics of the brain in psychogenetics] // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. 2020. V. 17. № 2. P. 17.
26. *Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Posthuma D. et al.* Genetic contributions to human brain morphology and intelligence // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 40. P. 10235.
27. *Joshi A.A., Lepore N., Joshi S.H. et al.* The contribution of genes to cortical thickness and volume // *NeuroReport*. 2011. V. 22. № 3. P. 101.
28. *Lenroot R.K., Schmitt J.E., Ordaz S.J. et al.* Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence // *Hum. Brain Mapp.* 2009. V. 30. № 1. P. 163.
29. *Rimol L.M., Agartz I., Djurovic S. et al.* Sex-dependent association of common variants of microcephaly genes with brain structure // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 1. P. 384.
30. *Yoon U., Fahim C., Perusse D., Evans A.C.* Lateralized genetic and environmental influences on human brain morphology of 8-year-old twins // *NeuroImage*. 2010. V. 53. № 3. P. 1117.
31. *Cannon T.D., Thompson P.M., van Erp T.G.M. et al.* Mapping heritability and molecular genetic associations with cortical features using probabilistic brain atlases: Methods and applications to schizophrenia // *Neuroinformatics*. 2006. V. 4. № 1. P. 5.
32. *Thompson P.M., Cannon T.D., Narr K.L. et al.* Genetic influences on brain structure // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. № 12. P. 1253.
33. *Peper J.S., Zwiers M.P., Boomsma D.I. et al.* Human brain volume: What is in the genes? // *Handbook of Behavior Genetics*. New York: Springer, 2009. P. 137.
34. *Shena K.-K., Rosea S., Frippa J. et al.* Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data // *Neuroimage*. 2014. V. 100. P. 628.
35. *Anokhin P.K.* [Systemogenesis as a general regularity of the evolutionary process] // *Bul. Exp. Biol. Med.* 1948. V. 26. Pt. 2. P. 81.
36. *Anokhin A.P.* [Analysis of the variability of some indicators of bioelectric activity of the human brain / Systemogenesis and problems of brain genetics]. Moscow: Nauka, 1983. P. 181.
37. *Anokhin P.K.* [Essays on the physiology of functional systems]. Moscow: Medicine. 1975. 448 p.
38. [Two sexes. Wherefore and why? The evolutionary theory of sex] / Ed. Geodakian S.V. Moscow, 2012. 250 p.
39. *Rowe L., Houle D.* The lek paradox, condition dependence and genetic variance in sexually selected traits // *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B: Biol. Sci.* 1996. V. 263. № 1375. P. 1415.

40. *Lehre A.C., Laake P., Sexton J.A.* Differences in birth weight by sex using adjusted quantile distance functions // *Stat. Med.* 2013. V. 32. № 17. P. 2962.
41. *Lehre A.C., Lehre K.P., Laake P., Danbolt N.C.* Greater intrasex phenotype variability in males than in females is a fundamental aspect of the gender differences in humans // *Dev. Psychobiol.* 2009. V. 51. № 2. P. 198.
42. *Hart R.* Children's experience of Place: A Developmental Study. New York: Irvington Publishers, 1978. 518 p.
43. *Hedges L.V., Nowell A.* Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high-scoring individuals // *Science.* 1995. V. 269. № 5220. P. 41.
44. *Deary I.J., Thorpe G., Wilson V. et al.* Population sex differences in IQ at the age 11: The Scottish mental survey 1932 // *Intelligence.* 2003. V. 31. № 6. P. 533.
45. *Deary I.J., Irwing P., Der G., Bates T.C.* Brother–sister differences in the g factor in intelligence: Analysis of full, opposite-sex siblings from the NLSY1979 // *Intelligence.* 2007. V. 35. № 5. P. 451.
46. *Malykh S.B., Egorova M.S., Meshkova T.A.* [Psychogenetics]. St. Petersburg: Piter, 2008. 336 p.
47. *Iacono W.G.* Genome-wide scans of genetic variants for psychophysiological endophenotypes: Introduction to this special issue of Psychophysiology // *Psychophysiology.* 2014. V. 51. № 12. P. 1201.
48. *Ingahalikar M., Smith A., Parker D. et al.* Sex differences in the structural connectome of the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. V. 111. № 2. P. 823.
49. *Shepoval'nikov A.N., Tsitseroshin M.N., Levinchenko N.V.* [The “age-related minimization” of areas of the brain participating in the systems support of mental functions: the arguments pro and con] // *Fiziologiya Cheloveka.* 1991. V. 17. № 5. P. 28.

Interindividual Similarity of the Spatial Organization of the EEG: an Ontogenetic Study

E. A. Panasevich*, M. N. Tsitseroshin

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

*E-mail: panek1@yandex.ru

In this study took part 39 adult subjects, 28 children 12 years old, 21 children 8–9 years old, 26 children 5–6 years old and 19 newborns. In each age group, the coefficient of interindividual similarity (CIS) of the spatial organisation of the electroencephalogram (EEG) was calculated using Pearson's crosscorrelation algorithm. Results reveal high level of interindividual similarity of spatial structure of EEG distant connections. Both in adults and children CIS exceeded 0.80. In women, compared with men, a significantly higher level of interindividual similarity of the spatial organization of the EEG was revealed for all studied combinations of EEG connections. The obtained data shows that relative stability in ontogenesis of the spatial structure of dynamic activity of the cortex is apparently provided mainly through determined by a genotype distant intra- and interhemispheric interconnections that forming certain morfofunctional “skeleton” of neocortex. The functionally specific interactions realizable across more plastic “local chains” of near intercortical interrelations are carried out on basis of the dynamic activity of the brain hemispheres that ordered by means of such “global” interactions. Such system organization of intercortical interactions can provide both safety of individual properties of personality and the ability of the brain to effectively adapt to various influences of environment at phenotype formation in ontogenesis.

Keywords: ontogenesis, systemic brain activity, spatial organization of EEG, inter-individual similarity, inter-individual variability, sex factor.

УДК: 616.127-089.844-06:616.89-008.4]: 615.84

СРАВНЕНИЕ ДВУХ МНОГОЗАДАЧНЫХ ПОДХОДОВ К КОГНИТИВНОМУ ТРЕНИНГУ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПО ДАННЫМ ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-АКТИВНОСТИ И *sLORETA*-АНАЛИЗА

© 2024 г. Д. С. Куприянова*, И. В. Тарасова, И. Н. Кухарева, И. Д. Сырова,
А. С. Соснина, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

*E-mail: kuprds@bk.ru

Поступила в редакцию 25.09.2023 г.

После доработки 04.03.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

В данной работе изучались изменения θ -активности и локализация ее источников методом *standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA)* у пациентов, которые прошли два варианта многозадачного когнитивного тренинга (КТ) в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ). Псевдослучайным образом были сформированы две группы, которые отличались по типу используемой моторной задачи: КТ I ($n = 27$) — стабилотренинг и КТ II ($n = 27$) — простая зрительно-моторная реакция. Когнитивные задачи были одинаковыми у обеих групп (обратный счет, вербальная беглость и придумывание способов необычного использования обычного предмета). Ежедневные сессии КТ проводились, начиная с 3–4-го дня после КШ, с продолжительностью от 5 мин в 1-й день тренинга и до 20 мин к 6–7 дню тренинга. Установлена меньшая плотность источников тока θ -ритма до операции по сравнению с послеоперационными данными только у группы, прошедшей КТ II. Наиболее сильные различия отмечены в поле Бродмана 31, теменно-затылочных долях головного мозга и предклинье, что может свидетельствовать об их повреждении, ассоциированным с кардиохирургическим вмешательством. При этом в группе, прошедшей КТ I, такого эффекта не наблюдалось. Результаты исследования демонстрируют информативность показателей *sLORETA* для определения эффективного варианта когнитивного восстановления после КШ. Показано снижение выраженности повреждающих эффектов КШ при выполнении тренинга с использованием когнитивных задач и постурального тренинга. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных режима и продолжительности когнитивного тренинга для максимальной активации функциональных резервов таких пациентов.

Ключевые слова: ЭЭГ, *sLORETA*, томография низкого разрешения, ишемия мозга, когнитивные нарушения, когнитивная реабилитация, многозадачный подход, коронарное шунтирование.

DOI: 10.31857/S0131164624040028 **EDN:** ВТРАМГ

Коронарное шунтирование (КШ) является сложной инвазивной процедурой, которая может приводить к периоперационному ишемическому повреждению головного мозга [1]. Одним из неблагоприятных последствий КШ может быть послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [2, 3]. ПОКД характеризуется ухудшением познавательных функций, таких как память, внимание, исполнительный контроль и мышление, что можно диагностировать с помощью нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде [4, 5]. В отличие от делирия, который является легко диагностируемым синдромом, ПОКД клинически менее выражена, однако имеет большую

распространенность (до 70–80%), а ее симптомы могут сохраняться и усиливаться после выписки из стационара [6, 7].

Предполагаемые патофизиологические механизмы развития ПОКД включают одновременное влияние нескольких факторов на ее формирование, а именно: аритмия, влияние анестетиков, глобальная или локальная гипоперфузия, окислительный стресс и системная воспалительная реакция, а также церебральная микро- и макроэмболизация с последующей ишемией, реперфузионное повреждение и последующая дисфункция гематоэнцефалического барьера [8, 9].

Мультифакториальный патогенез ПОКД существенно осложняет поиск как стандартов лечения, так и универсальных средств ее профилактики и реабилитации [10, 11].

В настоящее время перспективы медикаментозной коррекции ПОКД противоречивы, в большинстве своём они так и остаются на стадии пилотных исследований [10, 12, 13]. Поэтому в настоящее время внимание исследователей обращено на применение специализированных программ и тренингов, которые можно модифицировать для воздействия на одну или несколько когнитивных функций [14–16]. Продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга способствует активации когнитивных ресурсов и усилению процессов нейропластичности, что может смягчить негативные последствия оперативного вмешательства [17, 18]. Перспективным является многозадачный подход к когнитивному восстановлению, предполагающий одновременное выполнение двигательных и когнитивных задач [17]. Предварительные данные показали, что такой вид тренинга запускает активацию различных когнитивных доменов, таких как внимание, тормозной контроль и исполнительные функции [19], что может обеспечить эффективное когнитивное восстановление у кардиохирургических пациентов. Несмотря на имеющиеся данные, многозадачный подход еще не получил достаточного распространения в клинической практике. Существует необходимость определения оптимального сочетания когнитивных и моторных задач для максимальной активации функциональных резервов пациентов, а также режима и продолжительности проводимых тренингов.

При этом специалисты сталкиваются с проблемой отслеживания функциональных изменений мозга на разных этапах периоперационного сопровождения пациентов, перенесших сложные, инвазивные вмешательства. Данных структурной нейровизуализации может быть недостаточно, поскольку "мягкое", диффузное повреждение различных регионов мозга, характерное для ПОКД, а также функциональную организацию мозга при восстановлении нарушенных когнитивных функций лучше рассматривать с помощью методов с высоким временным разрешением [11, 20]. Количественный анализ электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей является хорошим диагностическим инструментом для отслеживания потенциальных изменений активности мозга под воздействием тренирующих процедур вследствие его относительной дешевизны, неинвазивности и безопасности [21, 22]. Тем не менее, несмотря на преимущества данного метода, ЭЭГ имеет существенный недостаток — низкое пространственное разрешение [23, 24].

Применение ЭЭГ в тандеме со стандартизованной электромагнитной томографией низкого

разрешения *sLORETA* (*standardized low resolution brain electromagnetic tomography*) способно более точно идентифицировать плотность источников электрической активности в головном мозге, что затруднительно при использовании стандартной ЭЭГ [25–27]. Ранее анализ *sLORETA* успешно применялся для выявления ЭЭГ-паттернов мозговой активности при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний [28–31]. Однако известны лишь единичные исследования с использованием *sLORETA*, проведенные у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство [24]. Технические преимущества алгоритмов *sLORETA* при локализации плотности источников тока мозговой активности могут быть полезны для оценки эффективности проведенного когнитивного тренинга и получения информации об областях мозга, активируемых после когнитивного тренинга, что приведет к новым подходам к изучению когнитивной и церебральной нейропластичности.

Целью исследования явился сравнительный анализ изменений θ -активности и локализации источников ритма, оцененных методом *sLORETA* у пациентов, которые прошли два варианта многозадачного когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде КШ.

МЕТОДИКА

Для участия в настоящем исследовании были отобраны 54 пациента в возрасте от 45 до 75 лет со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесшие плановое первичное КШ. Критерии исключения были следующие: инсульт в анамнезе, эпилепсия, черепно-мозговая травма, сумма баллов по Монреальской шкале когнитивной оценки (*MoCA*) ≤ 18 (из 30), шкала оценки депрессии Бека (*BDI-II*) ≥ 8 (из 31), а также декомпенсированные сопутствующие заболевания. При поступлении в стационар пациентам проводили клинично-инструментальное и неврологическое обследование, включавшее скрининговую оценку базового когнитивного статуса и выраженность депрессивной симптоматики. Клиницисты, проводившие обследование, не были осведомлены об участии пациентов в исследовании.

Нейропсихологическое исследование. Расширенное нейропсихологическое тестирование с оценкой функций кратковременной памяти, селективного внимания, психомоторных и исполнительных функций все пациенты прошли за 3–5 дней до операции, на 2–3-и и на 11–12-е сут после КШ. ПОКД диагностировали на 2–3-и сут послеоперационного периода КШ, а также после завершения когнитивного тренинга (11–12-е сут) с использованием ранее принятого критерия «20–20». Изменения когнитивных показателей оценивали согласно формуле:

Таблица 1. Клинические и анамнестические показатели пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ), которым проводился курс мультизадачного когнитивного тренинга (КТ)

Показатель	КТ I (n = 27)	КТ II (n = 27)	p-value
Возраст, лет, Ме [25; 75]	64.0 [60.0; 69,0]	67.0 [63.0; 73.0]	0,13
Образование, лет, Ме [25; 75]	12.0 [11; 15]	11 [10; 15]	0,23
МоСА, баллы, Ме [25; 75]	26 [24; 28]	25 [24; 27]	0,15
BDI-II, баллы, Ме [25; 75]	4 [1; 7.0]	4 [2; 4]	0,40
Функциональный класс стенокардии, n (%) I–II III	22 (81) 5 (19)	20 (74) 7 (26)	0.51
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%) I–II III	24 (89) 3 (11)	25 (92.5) 2 (7.5)	0.68
Фракция выброса левого желудочка, Ме [25; 75]	65 [55; 69]	64 [54; 65]	0.24
Стенозы сонных артерий ≤ 50%, n (%)	14 (52)	13 (48)	0.67
Сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к углеводам, n (%)	8 (30)	7 (26)	0.73
Длительность ИК, мин, Ме [25; 75]	91 [75; 105]	81 [65; 98]	0.29

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ИК — искусственное кровообращение.

((исходное значение — послеоперационное значение показателя)/исходное значение) × 100% [32].

Оперативное вмешательство. Первичное плановое КШ было проведено всем пациентам в условиях нормотермического непульсирующего искусственного кровообращения со стандартными процедурами эндотрахеальной анестезии и инфузии. Оксигенацию коры головного мозга (rSO₂) контролировали в онлайн-режиме (INVOS-3100), показатели не отклонялись от нормы. Послеоперационный период КШ у всех пациентов протекал без развития жизнеугрожающих осложнений, они были выписаны на 11–12-е сут после вмешательства.

Проведение когнитивного тренинга. После выявления у пациентов ПОКД на –3-и сут после операции псевдослучайным образом были сформированы две группы когнитивного тренинга (КТ), которые отличались по типу используемой моторной задачи: КТ I (n = 30) — удержание статичной позы с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса "Стабилан-01-2" (Россия)

и КТ II (n = 30) — выполнение простой зрительно-моторной реакции с помощью программного комплекса "Статус ПФ". Когнитивные задачи были одинаковыми у обеих групп и были представлены чередующимися в произвольном порядке заданиями на обратный счет, вербальную беглость и придумыванием способов необычного использования обычного предмета (кирпич, линейка, газета). Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям (табл. 1).

Для пациентов групп I и II ежедневные сессии КТ проводили, начиная с 3–4-го дня после КШ, в первой половине дня, в условиях специализированного шумоизолированного помещения. Продолжительность тренирующей сессии варьировалась от 5 мин в 1-й день тренинга и достигала 20 мин к 6–7 дню тренинга.

ЭЭГ-исследование и sLORETA-анализ. Регистрацию монополярной ЭЭГ осуществляли в состоянии покоя в положении сидя с закрытыми глазами с использованием усилителя *Neuvo SynAmps2* (Compumedics, США) в 62 отведениях

модифицированной системы 10–10 в условиях свето- и шумоизолированной комнаты за 3–5 дней до операции и на 11–12-е сут после КШ. Полоса пропускания усилителя составила 1.0–50.0 Гц, оцифровку ЭЭГ осуществляли при 1000 Гц. Каждую запись ЭЭГ визуально оценивали, а затем редактировали для удаления артефактов с помощью программы "Scan 4.5" (Compumedics, США). Безартефактные фрагменты ЭЭГ были разделены на эпохи продолжительностью 2 с и подвергнуты преобразованиям Фурье. Подробно используемые нейрофизиологические методы были описаны в работе [24]. Из-за большого количества возможных комбинаций нейронных областей и частотных диапазонов ЭЭГ мы ограничили это исследование θ -диапазоном (3–7 Гц). Значимость оценки параметров фоновой θ -(3–7 Гц) активности показана в предыдущих исследованиях, связанных с когнитивными расстройствами различного генеза [28, 29]. Также показано, что θ -активность ЭЭГ является чувствительным индикатором периоперационного повреждения головного мозга [11]. Расчет диапазона был выполнен автоматически в программе "Scan 4.5" на основании среднего показателя частоты наибольшего значения спектральной мощности в α -диапазоне, которая составила 9.5 Гц. Для суммарных показателей спектральной мощности биопотенциалов θ -ритма был рассчитан показатель относительных изменений (Δ) по формуле: (предоперационное значение – послеоперационное значение) / предоперационное значение $\times 100\%$. Положительные значения этого показателя свидетельствовали об уменьшении мощности биопотенциалов ритма после операции по сравнению с предоперационными значениями, отрицательные – об увеличении.

Предобработку данных для *sLORETA* анализа ЭЭГ покоя осуществляли с использованием программных алгоритмов *EEGLab*, разработанного на основе *MATLAB* (MathWorks, США). Далее с помощью программы *LORETAkey* 2017.11.01 (*free academic software*) рассчитывали динамический кросс-спектр и для каждого из 6239 вокселей рассчитывали плотность источников тока в анализируемом частотном диапазоне.

Статистический анализ. Программный пакет "Statistica 10.0" (StatSoft Inc., США), использовали для анализа клинико-анамнестических и когнитивных показателей, а также суммарных показателей спектральной мощности биопотенциалов θ -ритма. Нормальность распределения данных проверяли по методу Шапиро-Уилка. В связи с ненормальным распределением большинства показателей для межгрупповых сравнений количественных клинико-анамнестических и когнитивных переменных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Качественный анализ частоты ПОКД в

группах КТ I и КТ II выполняли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Межгрупповые различия для показателя относительных изменений (Δ) спектральной мощности биопотенциалов θ -ритма оценивали с использованием *t*-критерия для независимых выборок.

Анализ показателей плотности источников тока проводили с помощью метода статистического непараметрического картирования (*statistical non-parametrical mapping*) с использованием 5000 рандомизаций в пакете *LORETAkey*. Был рассчитан контраст плотности источников тока перед оперативным вмешательством и после проведения мультизадачного когнитивного тренинга отдельно в группах пациентов КТ I и II, а также межгрупповые контрасты. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе самоотчетов участников исследования как группы КТ I, так и КТ II выявлена приемлемая субъективная трудность одновременного выполнения моторной задачи и любого из трех когнитивных заданий. Среднее количество тренировок составило 5.4 у пациентов с КТ I, а в группе КТ II – 5.2.

По данным расширенного нейропсихологического тестирования на 2–3-и сут после КШ наличие ПОКД установлено в 100% случаев в обеих группах пациентов, тогда как после завершения когнитивного тренинга (11–12-е сут) в группе КТ I снижение когнитивных функций по сравнению с предоперационным уровнем наблюдалось у 60% пациентов, а в группе КТ II – у 65%.

Анализ межгрупповых различий для показателя относительных изменений (Δ) спектральной мощности биопотенциалов θ -ритма позволил установить, что у пациентов КТ II наблюдалось большее увеличение θ -активности (–43.2%) по сравнению с КТ I (–14.3%), $p = 0.04$.

Согласно данным *sLORETA*-анализа, на предоперационном этапе межгрупповые различия были статистически незначимы. После проведения когнитивного тренинга, на 11–12-е сут после КШ, межгрупповые различия также были незначимы.

Далее был произведен расчет внутригрупповых контрастов отдельно для каждой группы тренинга. Установлено, что только у группы КТ II наблюдаются достоверные различия показателей плотности источников тока θ -диапазона до операции по сравнению с послеоперационными данными. В дооперационном периоде обнаружена меньшая плотность источников тока θ -ритма ($t < -4.03$; $p < 0.003$) с локализацией наиболее сильных различий

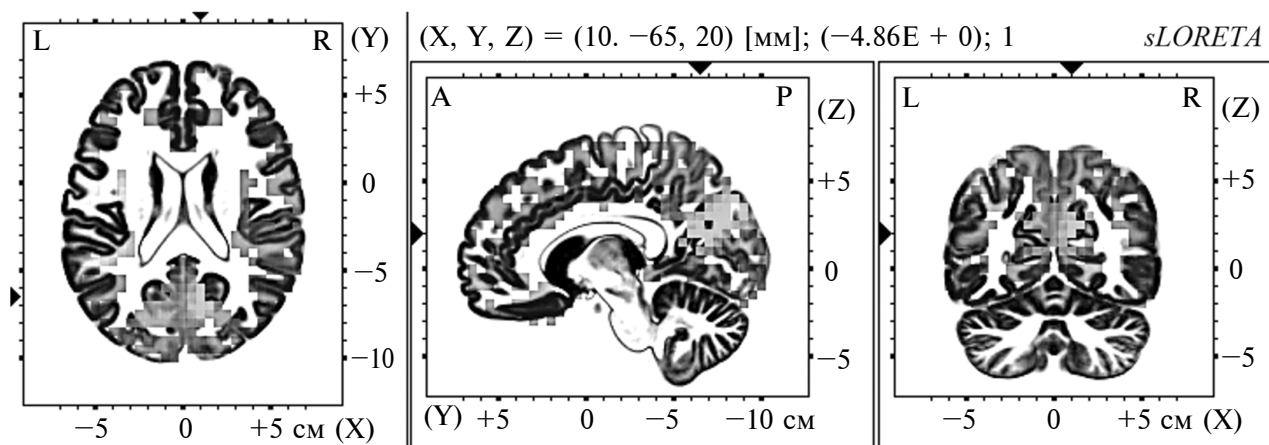


Рис. 1. Плотность источников тока θ -ритма после проведения тренинга по сравнению с предоперационными показателями в группе когнитивного тренинга II.

Светлые участки обозначают отрицательные значения Т-критерия (индикаторы ниже в предоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ), чем в послеоперационном).

в поле Бродмана 31, теменно-затылочных долях головного мозга и предклинья (рис. 1).

У пациентов, прошедших тренинг КТ I, не выявлено статистически значимого увеличения плотности источников тока θ -ритма в раннем послеоперационном периоде по сравнению с предоперационными данными.

Увеличение θ -активности в ЭЭГ покоя в большинстве исследований рассматривают как свидетельство нейрональной дисфункции и функционального разобщения коры и подкорковых регионов [11, 33, 34]. Ишемия мозга, ассоциированная с гипоперфузией и системной воспалительной реакцией, возникающими при искусственном кровообращении у кардиохирургических пациентов, ведет к нейрональному повреждению, разрыву связей между нейронами. С другой стороны, увеличение плотности источников медленной активности (Δ - и θ -) обнаруживается при нейродегенеративной патологии [35].

Известно, что лобная и теменно-затылочная области мозга особенно уязвимы к церебральной гипоперфузии и микроэмболии при кардиохирургических операциях, особенно проводимых с участием искусственного кровообращения [36]. Причиной этому, главным образом, является то, что они находятся в зоне "смежного" кровоснабжения, осуществляемого дистальными ветвями двух крупных мозговых артерий [37].

Стоит отметить также, что структуры теменно-затылочных долей головного мозга и предклинья, где наблюдалось увеличение θ -активности у пациентов КТ II, относятся к задним узлам дефолт-системы мозга, которые в наибольшей степени подвержены патологическим изменениям при старении [38]. Известно, что дефолтная система

играет важную роль в процессах восприятия и обеспечения регуляции внимания, поэтому согласованность в работе узлов сети покоя мозга необходима для успешного взаимодействия организма с внешней средой — переключения внимания от одной когнитивной деятельности к другой, а увеличение медленноволновой активности может быть интерпретировано как разобщение связей между отделами дефолт-системы, что может повлиять на обработку информации внутри его сети [39, 40]. Также важно, что структуры задних узлов более подвержены нарушению функциональной связанности и накоплению β -амилоида при нейродегенерации, так как они являются важной транзитной областью между гиппокампом и поясной корой, участвующими в ряде когнитивных функций [41, 42]. Согласно результатам исследования *Y. Zhu*, у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдалось уменьшение функциональной связанности в верхней теменной области головного мозга и нарушение связей сети покоя, включая кору угловой и задней поясной извилин, что положительно коррелировало с повышенной концентрацией маркеров системного воспаления как предиктора ПОКД [43]. Кроме того, структуры предклинья, являющиеся центральным метаболическим и соединительным узлом, наиболее чувствительны к нарушению церебральной перфузии при кардиохирургическом вмешательстве, что может быть обусловлено их расположением в пограничной зоне между двумя основными мозговыми артериями [44, 45].

Ограничением настоящего исследования, прежде всего, является малый объем выборки, который не позволил установить методом *sLORETA* межгрупповые различия на послеоперационном

этапе. Однако пилотные результаты сравнительного анализа изменений ЭЭГ-активности при использовании двух подходов к мультизадачному тренингу все же дают обоснование для дальнейших исследований, которые смогут определить более эффективный метод когнитивного восстановления у кардиохирургических пациентов.

Также результаты настоящего исследования продемонстрировали локализацию патологических изменений в головном мозге, ассоциированных с кардиохирургическим вмешательством. Наиболее уязвимыми оказались задние узлы дефолт-системы мозга (теменно-затылочные отделы, область Бродмана 31, также известная как дорсальная задняя поясная извилина и предклинье).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют информативность показателей *sLORETA* для определения эффективного варианта когнитивного восстановления после КШ. Показано снижение выраженности повреждающих эффектов КШ при выполнении тренинга с использованием когнитивных задач и постурального тренинга. Данные *sLORETA*-анализа могут быть интегрированы в разрабатываемые в настоящее время диагностические алгоритмы для обеспечения надежной оценки когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и прогнозирования эффективности методов когнитивного восстановления.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке министерства науки и образования РФ (фундаментальная тема № 122012000364-5 от 20.01.2022). Спонсор не участвовал в разработке дизайна исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании этой статьи или решении представить ее для публикации.

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 биоэтическим комитетом НИИ "Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (Кемерово), протокол № 10 от 10.12.2020 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 данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. Д.С. Куприянова — написание статьи, сбор и обработка материала,

статистическая обработка. И.В. Тарасова — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание и редактирование статьи. И.Н. Кухарева — сбор и обработка материала. И.Д. Сырова — сбор и обработка материала. А.С. Соснина — сбор и обработка материала. О.А. Трубникова — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии публикации. О.Л. Барбараш — критический анализ интеллектуального содержания, утверждение окончательной версии публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Indja B., Woldendorp K., Vallely M.P., Grieve S.M.* Silent brain infarcts following cardiac procedures: A systematic review and meta-analysis // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. V. 8. № 9. P. e010920.
2. *Боголенова А.Н.* Послеоперационная когнитивная дисфункция // *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022. Т. 122. № 8. С. 7.
3. *Осипова О.А., Шевцов Р.Ю., Плаксина К.Г., Мезенцев Ю.А.* Влияние продолжительности операции коронарного шунтирования на формирование послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2023. № 1. С. 252.
4. *Evered L., Atkins K., Silbert B., Scott D.A.* Acute perioperative neurocognitive disorders: a narrative review // *Anaesthesia.* 2022. V. 77. P. 34.
5. *Liu J., Huang K., Zhu B. et al.* Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: Methods and applications // *Front. Psychol.* 2021. V. 12. P. 684307.
6. *Tasbihgou S.R., Absalom A.R.* Postoperative neurocognitive disorders // *Korean J. Anesthesiol.* 2021. V. 74. № 1. P. 15.
7. *Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Moskin E.G. et al.* Beneficial effects of a short course of physical prehabilitation on neurophysiological functioning and neurovascular biomarkers in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Front. Aging Neurosci.* 2021. V. 13. P. 699259.
8. *Urits I., Orhurhu V., Jones M. et al.* Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population // *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2019. V. 47. № 6. P. 439.
9. *Rots M.L., Fassart L.M.M., Kappelle L.J. et al.* Intraoperative hypotension is a risk factor for post-operative silent brain ischaemia in patients with pre-operative hypertension undergoing carotid endarterectomy // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020. V. 59. № 4. P. 526.
10. *Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А.* Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор) // *Общая реаниматология.* 2023. Т. 19. № 1. С. 60.

11. *Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kupriyanova D.S. et al.* Cognitive functions and patterns of brain activity in patients after simultaneous coronary and carotid artery revascularization // *Front. Hum. Neurosci.* 2023. V. 17. P. 996359.
12. *Garrone B., Durando L., Prenderville J. et al.* Paracetamol (acetaminophen) rescues cognitive decline, neuroinflammation and cytoskeletal alterations in a model of post-operative cognitive decline (POCD) in middle-aged rats // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 10139.
13. *Балан А.В.* Феномен послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) в современной анестезиологической практике у пациентов пожилого возраста (обзор литературы): сборник трудов конференции / Научное и образовательное пространство: перспективы развития: материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары: Центр научного сотрудничества "Интерактив плюс", 2018. С. 33.
14. *Butz M., El Shazly J., Sammer G. et al.* Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training // *Trials.* 2019. V. 20. № 1. P. 733.
15. *Ishizawa Y.* Does preoperative cognitive optimization improve postoperative outcomes in the elderly? // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 2. P. 445.
16. *Greaves D., Psaltis P.J., Lampit A. et al.* Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial // *BMJ Open.* 2020. V. 10. № 2. P. e034551.
17. *Трубникова О.А., Тарасова И.В., Кухарева И.Н и др.* Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании // *Кардиоваск. тер. и проф.* 2022. Т. 21. № 8. С. 3320.
18. *Requena C., Rebok G.W.* Evaluating successful aging in older people who participated in computerized or paper-and-pencil memory training: The Memoria Meior program // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. V. 16. № 2. P. 191.
19. *Mack M., Stojan R., Bock O., Voelcker-Rehage C.* Cognitive-motor multitasking in older adults: a randomized controlled study on the effects of individual differences on training success // *BMC Geriatr.* 2022. V. 22. № 1. P. 581.
20. *Vecchio F., Miraglia F., Alù F. et al.* Human brain networks in physiological and pathological aging: reproducibility of electroencephalogram graph theoretical analysis in cortical connectivity // *Brain Connect.* 2022. V. 12. № 1. P. 41.
21. *Moody O.A., Zhang E.R., Vincent K.F. et al.* The neural circuits underlying general anesthesia and sleep // *Anesth. Analg.* 2021. V. 132. № 5. P. 1254.
22. *Vlissides P.E., Li D., Maywood M. et al.* Electroencephalographic biomarkers, cerebral oximetry, and postoperative cognitive function in adult non-cardiac surgical patients: a prospective cohort study // *Anesthesiology.* 2023. V. 139. № 5. P. 568.
23. *Тарасова И.В., Вольф Н.В., Куприянова Д.С. и др.* Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией // *Сиб. науч. мед. ж.* 2021. Т. 41. № 2. С. 12.
24. *Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А. и др.* Анализ распределения плотности источников тока (sLORETA) у пациентов после когнитивной реабилитации с применением двойной задачи в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022. Т. 11. № 4S. С. 65.
25. *Pascual-Marqui R.D.* Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24. P. 5.
26. *Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В.* Решение образных креативных задач изменяет фоновую ЭЭГ покоя у пожилых людей (пилотное исследование) // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 5. С. 28.
27. *Куприянова Д.С., Тарасова И.В.* Возможности применения метода sLORETA для диагностики мозгового повреждения у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде // *Вестник психофизиологии.* 2023. № 1. С. 54.
28. *Уразильдеева Г.Р., Пономарева Н.В., Колесникова Е.П. и др.* Новые возможности использования когнитивных вызванных потенциалов высокого разрешения в оценке прогрессирования болезни Гентингтона // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022. № 2. С. 205.
29. *Nardone R., Sebastianelli L., Versace V. et al.* Usefulness of EEG Techniques in Distinguishing Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease and Other Dementias // *Dis. Markers.* 2018. V. 2018. P. 6581490.
30. *Leviashvili S., Ezra Y., Droby A. et al.* EEG-Based Mapping of Resting-State Functional Brain Networks in Patients with Parkinson's Disease // *Biomimetics (Basel).* 2022. V. 7. № 4. P. 231.
31. *Klados M.A., Styliadis C., Frantzidis C.A. et al.* Beta-Band Functional Connectivity is Reorganized in Mild Cognitive Impairment after Combined Computerized Physical and Cognitive Training // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 55.
32. *Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A. et al.* A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a

- prospective randomized controlled study // J. Xiangya Med. 2023. V. 8. P. 2.
33. *Daulatzai M.A.* Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease // J. Neurosci Res. 2017. V. 95. № 4. P. 943.
 34. *Torres-Simón L., Doval S., Nebreda A. et al.* Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review // Neuroimage Clin. 2022. V. 35. P. 103040.
 35. *Mostile G., Giuliano L., Monastero R. et al.* Electrocardiac networks in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. The PaCoS study // Parkinsonism Relat. Disord. 2019. V. 64. P. 156.
 36. *Pierik R., Uyttenboogaart M., Erasmus M.E. et al.* Distribution of perioperative stroke in cardiac surgery // Eur. J. Neurol. 2019. V. 26. № 1. P. 184.
 37. *Amano Y., Sano H., Fujimoto A. et al.* Cortical and internal watershed infarcts might be key signs for predicting neurological deterioration in patients with internal carotid artery occlusion with mild symptoms // Cerebrovasc. Dis. Extra. 2020. V. 10. № 2. P. 76.
 38. *Knyazev G.G.* EEG correlates of self-referential processing // Front. Hum. Neurosci. 2013. V. 7. P. 264.
 39. *Станкова Е.П., Шеповальников А.Н.* Функциональное объединение корковых полей в покое как механизм преднастройки мозга к целенаправленной деятельности // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 6. С. 5.
 40. *González-López M., Gonzalez-Moreira E., Areces-González A. et al.* Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline // Front. Neurol. 2022. V. 13. P. 1009574.
 41. *Hodgetts C.J., Shine J.P., Williams H. et al.* Increased posterior default mode network activity and structural connectivity in young adult APOE-ε4 carriers: a multimodal imaging investigation // Neurobiol. Aging. 2019. V. 73. P. 82.
 42. *Wang J., Liu J., Wang Z. et al.* Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment // Aging (Albany NY). 2019. V. 11. № 20. P. 9147.
 43. *Zhu Y., Zhou M., Jia X. et al.* Inflammation Disrupts the Brain Network of Executive Function after Cardiac Surgery // Ann. Surg. 2023. V. 277. № 3. P. e689.
 44. *Smith P.J., Browndyke J.N., Monge Z.A. et al.* Neurologic Outcomes Research Group (NORG). Longitudinal Changes in Regional Cerebral Perfusion and Cognition After Cardiac Operation // Ann. Thorac. Surg. 2019. V. 107. № 1. P. 112.
 45. *Utevsky A.V., Smith D.V., Huettel S.A.* Precuneus is a functional core of the default-mode network // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 3. P. 932.

REFERENCES

1. *Indja B., Woldendorp K., Vallety M.P., Grieve S.M.* Silent brain infarcts following cardiac procedures: A systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2019. V. 8. № 9. P. e010920.
2. *Bogolepova A.N.* [Postoperative cognitive dysfunction] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2022. V. 122. № 8. P. 7.
3. *Osipova O.A., Shevtsov R.Y., Plaksina K.G., Mezentshev Y.A.* [Influence of the duration of coronary bypass operation on formation of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients] // Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2023. № 1. P. 252.
4. *Evered L., Atkins K., Silbert B., Scott D.A.* Acute perioperative neurocognitive disorders: a narrative review // Anaesthesia. 2022. V. 77. P. 34.
5. *Liu J., Huang K., Zhu B. et al.* Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: Methods and applications // Front. Psychol. 2021. V. 12. P. 684307.
6. *Tasbiygou S.R., Absalom A.R.* Postoperative neurocognitive disorders // Korean J. Anesthesiol. 2021. V. 74. № 1. P. 15.
7. *Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Moskin E.G. et al.* Beneficial effects of a short course of physical prehabilitation on neurophysiological functioning and neurovascular biomarkers in patients undergoing coronary artery bypass grafting // Front. Aging Neurosci. 2021. V. 13. P. 699259.
8. *Urits I., Orhurhu V., Jones M. et al.* Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population // Turk. J. Anaesthesiol. Reanim. 2019. V. 47. № 6. P. 439.
9. *Rots M.L., Fassaert L.M.M., Kappelle L.J. et al.* Intraoperative hypotension is a risk factor for post-operative silent brain ischaemia in patients with pre-operative hypertension undergoing carotid endarterectomy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2020. V. 59. № 4. P. 526.
10. *Neimark M.I., Shmelev V.V., Rakhmonov A.A., Titova Z.A.* Etiology and pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction (Review) // Gen. Reanimatol. 2023. V. 19. № 1. P. 60.
11. *Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kupriyanova D.S. et al.* Cognitive functions and patterns of brain activity in patients after simultaneous coronary and carotid artery revascularization // Front. Hum. Neurosci. 2023. V. 17. P. 996359.

12. *Garrone B., Durando L., Prenderville J. et al.* Paracetamol (acetaminophen) rescues cognitive decline, neuroinflammation and cytoskeletal alterations in a model of post-operative cognitive decline (POCD) in middle-aged rats // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 10139.
13. *Balan A.V.* [The phenomenon of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in modern anesthesiological practice in elderly patients (literature review): proceedings of the conference] / Science and education: future development: materials of the VIII International Scientific and Practical Conference. Cheboksary: SCC "Interactive plus", 2018. P. 33.
14. *Butz M., El Shazly J., Sammer G. et al.* Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training // *Trials.* 2019. V. 20. № 1. P. 733.
15. *Ishizawa Y.* Does preoperative cognitive optimization improve postoperative outcomes in the elderly? // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 2. P. 445.
16. *Greaves D., Psaltis P.J., Lampit A. et al.* Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial // *BMJ Open.* 2020. V. 10. № 2. P. e034551.
17. *Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Kukhareva I.N. et al.* Effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in coronary bypass surgery // *Cardiovasc. Ther. Prev.* 2022. V. 21. № 8. P. 3320.
18. *Requena C., Rebok G.W.* Evaluating successful aging in older people who participated in computerized or paper-and-pencil memory training: The Memoria Mejor program // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. V. 16. № 2. P. 191.
19. *Mack M., Stojan R., Bock O., Voelcker-Rehage C.* Cognitive-motor multitasking in older adults: a randomized controlled study on the effects of individual differences on training success // *BMC Geriatr.* 2022. V. 22. № 1. P. 581.
20. *Vecchio F., Miraglia F., Alù F. et al.* Human brain networks in physiological and pathological aging: reproducibility of electroencephalogram graph theoretical analysis in cortical connectivity // *Brain Connect.* 2022. V. 12. № 1. P. 41.
21. *Moody O.A., Zhang E.R., Vincent K.F. et al.* The neural circuits underlying general anesthesia and sleep // *Anesth. Analg.* 2021. V. 132. № 5. P. 1254.
22. *Vlissides P.E., Li D., Maywood M. et al.* Electroencephalographic biomarkers, cerebral oximetry, and postoperative cognitive function in adult non-cardiac surgical patients: a prospective cohort study // *Anesthesiology.* 2023. V. 139. № 5. P. 568.
23. *Tarasova I.V., Volf N.V., Kupriyanova D.S. et al.* [Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction] // *Sib. Sci. Med. J.* 2021. V. 41. № 2. P. 12.
24. *Tarasova I.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A. et al.* Current source density (sLORETA) in patients undergoing cognitive rehabilitation using dual task in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting // *Compl. Iss. Cardiovasc. Dis.* 2022. V. 11. № 4S. P. 65.
25. *Pascual-Marqui R.D.* Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24. P. 5.
26. *Privodnova E.Y., Volf N.V.* Figural creative task sculpts the baseline resting-state EEG in older adults: a pilot study // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 5. P. 28.
27. *Kupriyanova D.S., Tarasova I.V.* The possibilities of using the sLORETA method for the diagnosis of brain damage in cardiac surgery patients in the perioperative period // *Psychophysiology News.* 2023. № 1. P. 54.
28. *Urazgildeeva G.R., Ponomareva N.V., Kolesnikova E.P. et al.* [New possibilities of using high-resolution cognitive evoked potentials in assessing the progression of Huntington's disease] // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 2022. № 2. P. 205.
29. *Nardone R., Sebastianelli L., Versace V. et al.* Usefulness of EEG Techniques in Distinguishing Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease and Other Dementias // *Dis. Markers.* 2018. V. 2018. P. 6581490.
30. *Leviashvili S., Ezra Y., Droby A. et al.* EEG-Based Mapping of Resting-State Functional Brain Networks in Patients with Parkinson's Disease // *Biomimetics (Basel).* 2022. V. 7. № 4. P. 231.
31. *Klados M.A., Styliadis C., Frantzidis C.A. et al.* Beta-Band Functional Connectivity is Reorganized in Mild Cognitive Impairment after Combined Computerized Physical and Cognitive Training // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 55.
32. *Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A. et al.* A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study // *J. Xiangya Med.* 2023. V. 8. P. 2.
33. *Daulatzai M.A.* Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease // *J. Neurosci Res.* 2017. V. 95. № 4. P. 943.
34. *Torres-Simón L., Doval S., Nebreda A. et al.* Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review // *Neuroimage Clin.* 2022. V. 35. P. 103040.

35. *Mostile G., Giuliano L., Monastero R. et al.* Electro cortical networks in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. The PaCoS study // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019. V. 64. P. 156.
36. *Pierik R., Uyttenboogaart M., Erasmus M.E. et al.* Distribution of perioperative stroke in cardiac surgery // *Eur. J. Neurol.* 2019. V. 26. № 1. P. 184.
37. *Amano Y., Sano H., Fujimoto A. et al.* Cortical and internal watershed infarcts might be key signs for predicting neurological deterioration in patients with internal carotid artery occlusion with mild symptoms // *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 2020. V. 10. № 2. P. 76.
38. *Knyazev G.G.* EEG correlates of self-referential processing // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 264.
39. *Stankova E.P., Shepovallnikov A.N.* Functional connectivity of cortical fields at rest as a mechanism of brain preparation to purposeful activity // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 6. P. 5.
40. *González-López M., Gonzalez-Moreira E., Areces-González A. et al.* Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline // *Front. Neurol.* 2022. V. 13. P. 1009574.
41. *Hodgetts C.J., Shine J.P., Williams H. et al.* Increased posterior default mode network activity and structural connectivity in young adult APOE-ε4 carriers: a multimodal imaging investigation // *Neurobiol. Aging.* 2019. V. 73. P. 82.
42. *Wang J., Liu J., Wang Z. et al.* Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment // *Aging (Albany NY).* 2019. V. 11. № 20. P. 9147.
43. *Zhu Y., Zhou M., Jia X. et al.* Inflammation Disrupts the Brain Network of Executive Function after Cardiac Surgery // *Ann. Surg.* 2023. V. 277. № 3. P. e689.
44. *Smith P.J., Browndyke J.N., Monge Z.A. et al.* Neurologic Outcomes Research Group (NORG). Longitudinal Changes in Regional Cerebral Perfusion and Cognition After Cardiac Operation // *Ann. Thorac. Surg.* 2019. V. 107. № 1. P. 112.
45. *Utevsky A.V., Smith D.V., Huettel S.A.* Precuneus is a functional core of the default-mode network // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 3. P. 932.

The Comparison of Two Multitasking Approaches to Cognitive Training in Patients after Coronary Bypass Surgery: Theta Activity Changes and sLORETA Analysis Data

**D. S. Kupriyanova*, I. V. Tarasova, I. N. Kuhareva, I. D. Syrova,
A. S. Sosnina, O. A. Trubnikova, O. L. Barbarash**

Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

*E-mail: kuprds@bk.ru

The study investigated the changes in theta activity and localization of its sources by standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) in patients who have underwent two variants of multitasking cognitive training (CT) in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG). Two groups were formed in a pseudo-random way, which differed according to the type of motor problem used: CT I (n = 27) – a postural balance task and CT II (n = 27) – a simple visual-motor reaction. Cognitive tasks were the same for both groups (counting backwards, verbal fluency, and unusual uses for common objects). Daily sessions of CT were held from the 3rd to 4th day after CABG, with a duration of 5 minutes on the 1st day of training and up to 20 minutes on the 6th to 7th day of training. The current density of theta rhythm sources was lower before CABG than after surgery in the CT II group only. The most significant differences are in the Brodmann area 31, the parietal occipital lobes and precuneus, which may indicate damage associated with cardiac surgery. This effect was not observed in the CT I group. The results of our study demonstrated the informativeness of sLORETA indicators to determine an effective cognitive recovery option after CABG. The reduction of the severity of damaging effects of CABG during training using cognitive tasks and postural balance task was shown. Further research is needed to determine the optimal mode and duration of cognitive training to maximize the functional reserves of such patients.

Keywords: EEG, sLORETA, low-resolution tomography, cerebral ischemia, cognitive impairment, cognitive rehabilitation, multitasking approach, coronary artery bypass surgery.

ИЗУЧЕНИЕ ЭЭГ-ХАРАКТЕРИСТИК ЭСТЕТИЧЕСКОГО ВОСПРИЯТИЯ И ОЦЕНКИ ПРОИЗВЕДЕНИЙ ЖИВОПИСИ В УСЛОВИЯХ ПОСЕЩЕНИЯ МУЗЕЯ. НЕЙРОЭСТЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2024 г. Н. В. Шемякина^{1, *}, Ж. В. Нагорнова¹, А. В. Грохотова¹,
В. А. Галкин¹, В. А. Васенькина¹, С. В. Бирюкова², Ю. Г. Потапов³

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²Русский музей, Санкт-Петербург, Россия

³Мансарда Художников, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: shemyakina_n@mail.ru

Поступила в редакцию 17.05.2024 г.

После доработки 03.06.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

В сравнительном нейроэстетическом исследовании в условиях естественного посещения моно-выставки М. Врубеля (Русский музей, г. Санкт-Петербург) приняли участие 28 чел. (30–70 лет, 12 мужчин, 16 женщин; 10 художников и 18 нехудожников). Во время посещения экспозиции (~60 мин) у испытуемых регистрировали электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Испытуемые от 30 с до 3 мин рассматривали картины и серией нажатий на кнопку-отметчик (от 1 до 10) оценивали субъективную эстетическую "привлекательность" полотен. Были проанализированы: спектральная мощность в α_1 (8–10 Гц)-, α_2 (10–13 Гц)-, β_1 (13–18 Гц)-, β_2 (13–30 Гц)-диапазонах частот ЭЭГ при просмотре наиболее известных картин М. Врубеля ("Богатырь", "Царевна-Лебедь", "Лебедь", "Демон сидящий", "Демон летящий", "Пан" и др.); и связанная с событиями синхронизация/десинхронизация ЭЭГ относительно субъективной эмоционально-эстетической оценки полотен художниками и нехудожниками. У художников наблюдались меньшие значения спектральной мощности в α_1 (отведения F_3 , C_3 , T_4 , P_z)- и α_2 (F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4)-диапазонах частот в лобных, центральных и теменных областях. Также у художников были выявлены меньшие значения мощности в $\beta_{1,2}$ -диапазонах частот в лобных (F_3 , F_4 , C_3) и большие — в затылочных (O_1 , O_2 — β_1 , β_2) и задневисочных областях (β_2) коры при сравнении с группой испытуемых без специального художественного образования. Принятие решения о высокой эмоционально-эстетической привлекательности полотен у художников по сравнению с нехудожниками сопровождалось увеличением связанной с событием синхронизации ЭЭГ в полосе частот 11.5–27 Гц в лобных и центральных областях коры за 580–360 мс до обозначения ответа, тогда как низкая эмоционально-эстетическая оценка характеризовалась у художников большей десинхронизацией ЭЭГ по сравнению с нехудожниками в полосе частот 9–27 Гц, начинавшейся за 60 мс до начала обозначения ответа и длящейся до 440 мс после него в задневисочных и теменных областях. Различия в лобных зонах коры можно связать с большим вовлечением системы награды при восприятии эстетически приятных полотен, а различия в теменных и задневисочных зонах — с продолжающимся зрительным синтезом (более длительное зрительное внимание) при восприятии субъективно менее привлекательных картин у художников по сравнению с нехудожниками.

Ключевые слова: нейроэстетика, ЭЭГ, спектральная мощность, связанная с событиями синхронизация/десинхронизация ЭЭГ (ССС/ССД), художники/нехудожники, экологические условия посещения музея, восприятие живописи, субъективная эмоционально-эстетическая оценка.

DOI: 10.31857/S0131164624040031 EDN: BTOBRB

Эстетические переживания — неотъемлемая часть жизни человека. Что можно считать красивой картиной, привлекательным дизайном или прекрасной музыкой? Одно из первых упоминаний термина "эстетика" («способности судить на основании чувств») присутствует в работе немецкого философа середины XVIII в. Александра

Баумгартена "Философские размышления о некоторых вопросах, касающихся поэтического произведения", 1735 г. [1]. В обобщенном виде, эстетический опыт представляет собой сложный когнитивный процесс, идущий от "восходящей" (*bottom-up*) обработки сенсорного сигнала к обработке информации, включающей анализ и интерпретацию

смыслов, в том числе — произведений искусства [2].

Биологические основы восприятия искусства, попытки связать определенную мозговую активность и эстетический опыт человека обсуждаются достаточно давно [3–5]. В 1990-х гг. в работах британского нейробиолога *S. Zeki* [6] появляется термин "нейроэстетика" как обозначение направления в науке, сконцентрированного на изучении основ восприятия красоты объектов искусства (эстетики) с точки зрения работы нервной системы.

В настоящем исследовании сравниваются характеристики электроэнцефалограмм (ЭЭГ) профессиональных художников и испытуемых без специального художественного образования при "просмотре" и последующей субъективной эмоционально-эстетической оценке произведений живописи в естественных условиях посещения музея.

Как именно мозг реагирует на эстетически более и менее привлекательные для человека объекты? В ряде нейровизуализационных исследований отмечается, что в ответ на эстетически приятные для человека объекты происходит активация структур системы награды [7–11]. В исследовании [12] при восприятии испытуемыми изображений, предварительно оцененных как "красивые" (пейзажи, портреты и др.), наблюдалось увеличение *BOLD*-сигнала в орбитофронтальной коре (структуре системы награды), а при восприятии "некрасивых" изображений, независимо от их категории — было выявлено увеличение *BOLD*-сигнала (активация) в моторной коре. В исследовании функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [13] активация в затылочных зонах коры, левой поясной и веретенообразной извилинах повышалась при увеличении привлекательности изображения, а активация в правом хвостатом ядре снижалась при снижении привлекательности картины. Если транскраниально стимулировать слабым постоянным током (*tDCS*) левую дорсолатеральную префронтальную кору, можно вызвать повышение эмоционально-эстетической привлекательности рассматриваемых объектов и, как следствие, повышение оценки предъявленных произведений живописи и фотографий природных объектов [14].

Считается, что временная оценка "красоты—некрасоты" художественных изображений и объектов происходит достаточно рано. В работе [15] в ответ на субъективно более некрасивые графические изображения в сравнении с красивыми на 300–400 мс после предъявления стимула возникало более негативное отклонение вызванных потенциалов (ВП) во фронтальных зонах. В магнитоэнцефалографическом исследовании [16], различия между условиями "привлекательный — непривлекательный стимул" без учета стиля (абстракционизм, реализм, импрессионизм, пост-импрессионизм

и фотографии городских пейзажей из коллекции "Движения в современном искусстве" из Британской галереи Тейт) были выявлены через 400 мс после предъявления изображений и характеризовались увеличением мощности в θ (4–8 Гц)-, α (8–12 Гц)-, β (12–30 Гц)-, и γ (30–50 Гц)-диапазонах ЭЭГ.

При зрительном восприятии художественных полотен (абстрактных, классических, работ импрессионистов и пост-импрессионистов), а также фотографий пейзажей, городских сцен и объектов повседневной жизни (изображения из книг: *Master Clips Premium Image Collection*, IMSI, San Rafael, CA, 1996; *Boring Postcards*, Phaidon Press, London, 2004) [17], самостоятельно оцениваемых как "красивые", — наблюдалось значимо большее количество дипольных источников магнитного поля (активация) в левой префронтальной дорсолатеральной коре в интервале 400–1000 мс после предъявления стимула по сравнению с оценкой субъективно "некрасивых" изображений.

Реакции мозга при эстетической оценке в целом зависят и от того, кто воспринимает объект. Художники и специалисты в области искусства иначе оценивают произведения живописи, чем «неопытные» испытуемые [18]. В работе *S. Vogt* и *S. Magnussen* [19] было показано, что художники больше, чем новички обращают внимание на абстрактные формы и цветовые особенности сложных композиций.

Профессиональный опыт, навыки и эффекты долгосрочного обучения влияют на функциональные характеристики процессов мозга, связанных с выполнением задач в предметной области эксперта [20]. В исследовании [21] выявлена корреляция между плотностью серого вещества в левой передней части мозжечка, правой медиальной лобной извилине и способностью детально-точно переносить/копировать визуальный объект студентами-художниками. Также была выявлена корреляция между плотностью серого вещества в правом предклинии и степенью художественной подготовки студентов (художники vs. нехудожники).

В работе *M. Kottlow et al.* [22] выявлены меньшие значения мощности в α_2 -диапазоне частот ЭЭГ (10.5–12 Гц) у художников по сравнению с нехудожниками во время рисования, а также задач зрительного или моторного воображения. Эффект различий между группами наблюдался в правой теменно-затылочной области (10.7–11.7 Гц) и фронтально-затылочных отведениях (11.7–12 Гц). Меньшие значения мощности ЭЭГ в α -диапазонах частот соотносят с когнитивной нагрузкой [23], лучшей работой семантической памяти [24] и процессами распознавания объектов [25].

J. Bhattacharya и *H. Petsche* [26], сравнивая художников и нехудожников, обнаружили, что у

первых наблюдается более высокая фазовая синхронность ЭЭГ между различными областями мозга в β (13–30 Гц)- и γ (30–50 Гц)-диапазонах частот во время восприятия картин и в Δ -диапазоне (< 4 Гц) – во время представления (imagery) картин.

В ЭЭГ-исследовании восприятия и представления абстрактных картин и репрезентативной (предметной) живописи (картины не содержали фигур и лиц человека) [27] для художников в целом была характерна меньшая синхронизация в α -диапазоне ЭЭГ (7–13 Гц) по сравнению с нехудожниками. Наиболее выраженное отличие – меньшие значения мощности α -ритма присутствовали у художников по сравнению с нехудожниками при воображении абстрактных картин. При этом у художников в сравнении с нехудожниками в целом отмечалась большая синхронизация в θ -диапазоне (4–7 Гц) ЭЭГ при разных видах активности – восприятии и представлении картин разных стилей. Авторы связывают наблюдаемые факты с повышенным уровнем внимания художников при выполнении заданий и с большей "невовлеченностью" нехудожников при мысленной визуализации абстракций.

При просмотре картин (абстрактного, репрезентативного и не относящегося к этим стилям искусства XX в.) в *odd-ball* парадигме – для художников были характерны большие по сравнению с нехудожниками амплитуды компонентов ВП, соотносимых с характеристиками внимания и сложностью образа, а также процессами высокоуровневой зрительной обработки (N1 в лобных и центральных областях и P2 соответственно) [28], что может свидетельствовать о большем зрительном внимании у художников к произведениям искусства, даже на ранних этапах восприятия. Такой эффект наблюдался для всех видов картин, но был более выражен при восприятии абстрактных произведений живописи. Для художников по сравнению с нехудожниками в этом исследовании [28] также была выявлена большая амплитуда позднего положительного компонента ВП на интервале 500–1000 мс в теменных областях коры при восприятии абстрактного искусства. Авторы предположили, что эстетический ответ на визуальное искусство зависит как от опыта, так и от семантического содержания.

Напротив, в исследовании [29] наблюдается отрицательная корреляция художественного опыта с амплитудой P3b и поздних компонентов вызванных потенциалов (*late positive components, LPC*) при просмотре как картин (портретов, пейзажей, натюрмортов и т.д.), так и контрольных стимулов (тех же самых картин, но с примененными к ним фильтрами зашумления изображения). Данные результаты авторами интерпретируются как отражение повышенной нейронной эффективности (*neural efficiency*) у профессионалов в связи с

большим количеством практики созерцания предметов искусства.

В исследовании [30] – для анализа различий между сигналами многоканальной ЭЭГ художников и нехудожников при зрительном восприятии и мысленном представлении картин Я. Йорданса, Рембрандта, В. Кандинского и Г. Гольбейна и в состоянии покоя было обнаружено, что у художников по сравнению с нехудожниками показатель энтропии в лобных областях был значимо выше во время зрительного восприятия и мысленного представления картин, что позволило авторам предположить, что в этих условиях художники обрабатывают больше информации.

В исследовании ВП, связанных с движением глаз (*eye-fixation related potentials*) [31], сравнивали мозговую активность у экспертов и не экспертов во время фиксации взгляда на определенной части картин (классических портретов и картин, изображающих быт). У экспертов в области искусства при длительной фиксации взгляда на стимул наблюдалась большая амплитуда компонента P2 в теменной области правого полушария. Большая амплитуда лобного компонента P2 была характерна для экспертов при длительной фиксации на картинах, оцененных как непривлекательные; авторы отметили, что профессиональный опыт в искусстве может существенно влиять на нейрофизиологические показатели при восприятии живописных произведений и их эстетической оценке.

Больше информации о нейрофизиологических коррелятах выполнения художественных и творческих задач художниками и нехудожниками обобщено в обзоре [32].

Вышеупомянутые работы представляют собой исследования в лабораторных условиях. Вместе с тем восприятие произведений живописи в естественных условиях существенно отличается от лабораторных [33]. В условиях музейной экспозиции экспертам и не экспертам может быть сообщена дополнительная информация – зритель видит истинные цвета и размер полотен, что невозможно реализовать в лаборатории.

Количество публикаций по нейрофизиологии восприятия произведений живописи в естественных условиях немногочисленно. В пилотных работах [34, 35], представляющих нейрофизиологические исследования в художественной галерее Рима (в Квиринальском Дворце) при регистрации ЭЭГ и движений глаз во время просмотра картин Я. Вермеера, Я. Восмаера, П. де Хоха, Г. Дау, Г. Метсю и др. (исследование 2013 г.); Тициано Вечеллио (10 портретов повседневного, 10 – религиозного содержания (исследование 2015 г.)) – авторы оценивали показатель "мотивации приближения/отстранения" (с англ. "*Approach/Withdrawal Motivation*") по асимметрии активности префронтальной коры

— разницы мощности поля (*Global Field Power*) в α -диапазоне ЭЭГ для лобных отведений правого (Fp_2 , F_8 , F_4) и левого (Fp_1 , F_7 , F_3) полушарий [36]. Была показана корреляция индекса *AW* (*Approach/Withdrawal*) с положительными оценками картин испытуемыми [34]. В исследовании [35] значения индекса *AW* в первые 20 с просмотра понравившейся картины коррелировали с его значениями в оставшиеся 40 с. Авторы предположили, что первое впечатление неизменно, и приятные чувства сохраняются на протяжении всего времени просмотра произведения. В течение первых 5–10 с наблюдалась задержка взгляда на тех картинах, которые были оценены испытуемыми как более привлекательные, нежели на менее понравившихся.

В настоящем исследовании одна из основных задач работы состояла в сравнении нейрофизиологических характеристик сопоставимых по возрасту групп — художников и нехудожников при восприятии и эстетической оценке ими одних и тех же художественных изображений (полотен М. Врубеля) в условиях естественного посещения музея. Моновыставка М. Врубеля проводилась Русским музеем к 165-летию со дня рождения художника. Творчество Михаила Врубеля (1856–1910) лежит вне основных направлений в искусстве своего времени. Особенностью живописи Врубеля был так называемый «кристаллический» метод — заострение граней объекта по тональной раскладке цвета, что создает на поверхности живописи некую имитацию россыпи минералов. Произведения М. Врубеля хотя и являются примером репрезентативных картин, но характеризуются необычной подачей образов. Данное исследование включает в себя оценку биоэлектрической активности мозга во время реального опыта просмотра произведений живописи и эмоционально-эстетических переживаний, которые получает и испытывает человек при попытке определить свое отношение к картинам в музее.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 28 чел. (30–70 лет, 12 мужчин и 16 женщин) — 10 художников и 18 испытуемых без специального художественного образования. На момент исследования испытуемые не проходили медикаментозную терапию, не имели черепно-мозговых травм и хронических заболеваний в анамнезе.

Поведенческое исследование. До и после посещения экспозиции моновыставки М. Врубеля испытуемые оценивали свое самочувствие, активность и настроение с использованием опросника САН (самочувствие, активность, настроение) [37]. Все испытуемые также проходили тестирование на определение опыта и принадлежности к искусству [38], стратегий эмоциональной регуляции в процессе творчества *ERS-ACA* [39]. Статистический

анализ поведенческих данных осуществляли отдельно внутри групп (с использованием парного теста Вилкоксона) и между группами испытуемых художники/нехудожники (тест Манна-Уитни для независимых выборок).

Процедура нейроэстетического исследования в музее. Испытуемые свободно перемещались по экспозиции картин М. Врубеля в носимом/мобильном электроэнцефалографическом оборудовании *SmartBCI24* (ООО «Мицар», Россия). Нахождение на выставке не ограничивалось по времени и в среднем составляло 60–90 мин. Задача испытуемых состояла в субъективной оценке эмоционально-эстетической привлекательности произведений живописи по шкале "привлекательности" от одного до десяти. Согласно инструкции, участники подходили к картине на комфортное расстояние и одинарным нажатием на кнопку-отметчик обозначали начало временного интервала просмотра картины. Это время было произвольным, от 30 с до 3 мин. Затем серией нажатий на кнопку-отметчик участники обозначали свою эмоционально-эстетическую оценку/субъективное отношение к просмотренному полотну по шкале от 1 до 10 (где одно нажатие — картина субъективно непривлекательна, 10 — картина максимально привлекательна и интересна, вызвала яркие положительные эмоции) и переходили к следующей картине (рис. 1).

ЭЭГ регистрировали монополярно от 19-ти отведений по системе 10–20 (использовали гелевые электроды, преимущество которых перед современными "сухими" ЭЭГ-системами по качеству сигнала и носимости было показано в условиях длительного посещения музея [40]) в программном пакете *WinEEG* (Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д., № государственной регистрации 2001610516 от 08.05.2001 г.), в полосе 0.53–30 Гц с частотой дискретизации 250 Гц, с применением режкторного фильтра (50 Гц). Объединенный референт располагали на мочках обеих ушей, электрод "земля" располагали в центрально-лобном отведении между Fp_2 и Fz . Сбор данных осуществляли с использованием ноутбука, расположенного в рюкзаке за плечами испытуемого. Синхронизованная с программным пакетом *WinEEG* веб-камера, закрепленная на плече испытуемого, позволяла отслеживать внешние события и выбирать для дальнейшего анализа именно временные интервалы просмотра и оценки картин. При просмотре картин до момента оценочных нажатий на кнопку-отметчик — испытуемые были наименее подвижны, что минимизировало количество крупных двигательных артефактов в записях ЭЭГ.

Предобработка ЭЭГ. Ориентируясь на анализ видео и нажатия испытуемых на кнопку-отметчик (одно нажатие — начало просмотра, множественные/"оценочные" нажатия — окончание просмотра) — размечали фрагменты ЭЭГ для анализа.

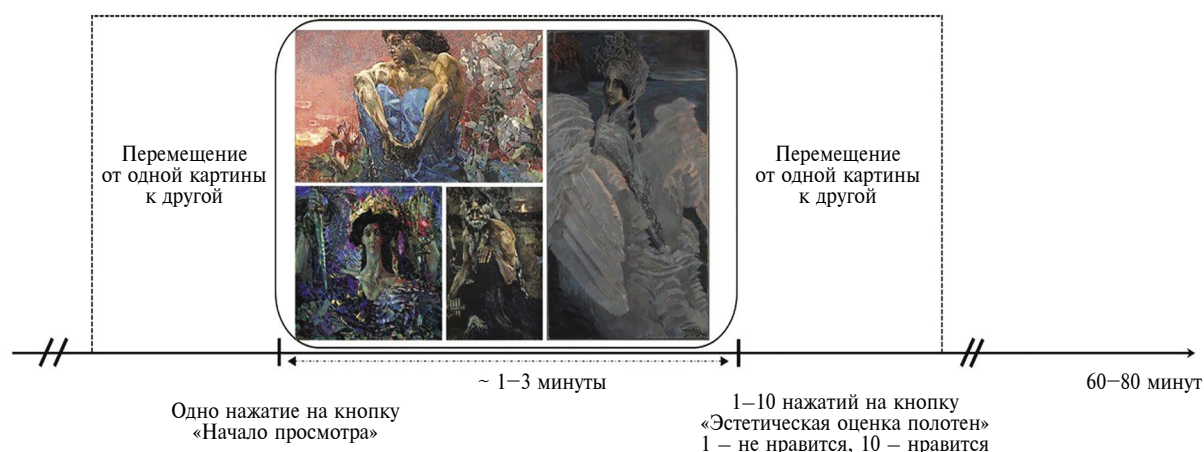


Рис. 1. Обобщенная структура "пробы" естественного перемещения испытуемых по экспозиции выставки М. Врубеля от одной картины к другой.

Удаление глазодвигательных артефактов проводили с помощью метода пространственной фильтрации путем обнуления независимых компонент ЭЭГ, связанных с морганием и горизонтальными движениями глаз [41–43]. Фрагменты ЭЭГ с содержанием медленных волн (0–2 Гц с амплитудой выше 35 мкВ) и быстрых волн (20–35 Гц с амплитудой выше 35 мкВ), а также фрагменты с волнами амплитудой больше 100 мкВ были исключены из анализа. Периоды перемещения испытуемых между картинами в анализ также не включали.

Спектральный анализ ЭЭГ-данных. В настоящей работе представлен анализ спектральной мощности ЭЭГ при просмотре испытуемыми наиболее известных полотен М. Врубеля, выполненных в технике "холст, масло" ("Демон Сидящий", "Демон Летящий", "Полет Мефистофеля", «Шестикрылый Серафим», "Царевна Лебедь", "Богатырь", "Пан"), имеющих явную "сказочную" сюжетную линию и изображенного главного героя. У этих полотен испытуемые задерживались на более длительное время, что позволило собрать достаточное количество данных для анализа ЭЭГ.

Длительность записей ЭЭГ во время просмотра и эстетической оценки картин могла составлять от 30 с до 3–5 мин. Спектральную мощность ЭЭГ вычисляли в программе *WinEEG* по размеченным фрагментам просмотра каждого полотна у каждого испытуемого для 19 отведений с разбиением на 2-секундные эпохи анализа с 50%-ным перекрытием (не менее 5 мин записи ЭЭГ у каждого испытуемого при минимальном нахождении у картины 30 с), выбором окна Ханна, с использованием быстрого преобразования Фурье [44]. Анализировали спектральную мощность ЭЭГ в α_1 (8–10 Гц)-, α_2 (10–13 Гц)-, β_1 (13–18 Гц)-, β_2 (13–30 Гц)-диапазонах ЭЭГ. Массивы полученных оценок,

усредненных для каждого испытуемого при рассмотрении каждой из картин, подвергали нормализации посредством преобразования $Y = \lg X$ для мощности [45].

Статистический анализ данных проводили в каждом частотном диапазоне с использованием *ANOVA* для повторных измерений. Рассматривали значимость эффектов внутрисубъектного фактора ЗОНА (19 отведений ЭЭГ) и межсубъектного фактора ГРУППА (художники/нехудожники) и их взаимодействия с учетом поправки Гринхауза-Гейсера (*G-G*). Статистический анализ осуществляли в программном пакете *STATISTICA 10.0*.

Анализ связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ при эстетической оценке картин художниками и нехудожниками. Для расчета связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ (*ERS/ERD*) все записи ЭЭГ помечали в соответствии с количеством нажатий кнопки при эмоционально-эстетической оценке (от 1 до 10). Временной диапазон, выбранный для частотно-временного анализа ЭЭГ, составлял 1000 мс до начала эстетической оценки (ответа) и 1000 мс — после. Таким образом, общая длительность эпохи анализа составила 2000 мс. Все пробы для каждого участника были разделены в зависимости от субъективной оценки на два класса: 1–4 нажатия — низкий балл (малопривлекательно), 7–10 — высокий балл (высокопривлекательно).

Расчет связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ проводили с использованием вейвлет-преобразования Морле. Процедура расчета представлена в работе [46]. Вейвлет рассчитывали для 2000-миллисекундных интервалов, различных центральных частот в диапазоне 2–30 Гц с шагом 0.25 Гц при ширине вейвлета 5 циклов.

Связанную с событиями мощность усредняли для каждого участника, каждого электрода и для каждой группы проб (низкие и высокие оценки) отдельно. Групповые усредненные частотно-временные карты рассчитывали отдельно для группы художников и нехудожников.

Статистический анализ различий связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ между художниками и нехудожниками проводили отдельно для восприятия картин с высокой и низкой эмоционально-эстетической оценкой с использованием основанного на кластерах анализа с перестановками [47], реализованного в программном пакете *WinEEG*. Общая процедура статистической оценки при помощи основанного на кластерах анализа такова: в каждой частотно-временной точке проводятся сравнения между группами с использованием теста Манна-Уитни, различия с p -значениями менее критических ($p < 0.05$) автоматически группируются в кластеры по их сходству во временной и частотной области. Для каждого из полученных кластеров рассчитываются размеры и суммы статистических значений. Статистическая значимость изолированных кластеров оценивается по методу Монте-Карло при сравнении со случайно смешанными данными. Смешение проводили заменой меток проб, количество перемешиваний составляло 10000. Для каждого кластера, наблюдаемого в исходных данных, вычисляется вероятность распределения кластеров в смешанных данных с большей или равной суммой статистик. Эта вероятность рассматривается как статистическая значимость кластера. Этот порог был установлен равным 0.01 [48, 49]. В результате основанного на кластерах анализа автоматически выделяются частотно-временные кластеры межгрупповых различий связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Психологические и поведенческие данные. Согласно проведенному анализу не наблюдалось различий самочувствия, активности, настроения [37] в общей группе до и после посещения экспозиции Врубеля. Также не было выявлено изменения показателей САН до и после посещений выставки внутри отдельно рассматриваемых групп художников и нехудожников 30–70 лет.

По результатам опроса на определение опыта и принадлежности испытуемых к искусству [38] показано, что художники достоверно (по критерию Манна-Уитни) больше времени проводят за: созданием живописных визуальных произведений ($p < 0.05$), чтением публикаций, связанных с искусством ($p < 0.05$), просмотром живописных произведений искусства ($p < 0.05$). Результаты вполне

объяснимы профессиональной деятельностью художников, а в нашем исследовании — подтверждают возможность использования опросника на определение опыта и принадлежности к искусству для русскоязычной выборки.

Согласно проведенному нами опросу на определение стратегий эмоциональной регуляции в процессе творчества *ERS-ACA* [39], как в группе художников, так и нехудожников, большей части испытуемых присуща стратегия саморазвития, на втором месте у художников — стратегия приближения, у нехудожников — избегания.

Спектральные характеристики ЭЭГ при просмотре картин М. Врубеля художниками и нехудожниками (Русский музей). Достоверные отличия спектров мощности ЭЭГ были выявлены в α - и β -диапазонах частот. У художников наблюдались меньшие значения мощности в α_1 - и α_2 -диапазонах ЭЭГ в лобных, центральных и теменных областях коры при просмотре полотен по сравнению с нехудожниками, значимые эффекты для взаимодействия факторов ЗОНА $\times$ ГРУППА.

В α_1 -диапазоне: $F_{(18,3186)} = 5.4$, $\varepsilon(G-G) = 0.28$, $p < 0.0001$, в зонах отличий (F_3 , C_3 , T_4 , P_z , согласно апостериорному анализу) мощность ЭЭГ у художников была ниже по сравнению с нехудожниками.

В α_2 -диапазоне: $F_{(18,3186)} = 7.7$, $\varepsilon(G-G) = 0.24$, $p < 0.0001$, в зонах отличий (F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4 согласно апостериорному анализу) мощность ЭЭГ у художников также была ниже по сравнению с нехудожниками.

В β -диапазонах выявлены значимые эффекты для взаимодействия факторов ЗОНА $\times$ ГРУППА. В β_1 -диапазоне: $F_{(18,3186)} = 8.4$, $\varepsilon(G-G) = 0.27$, $p < 0.0001$, в отведениях F_3 , F_4 , C_3 мощность была ниже, а в отведениях Fp_2 , O_1 , O_2 — мощность ЭЭГ была выше у художников по сравнению с нехудожниками. В β_2 -диапазоне: $F_{(18,3186)} = 12.8$, $\varepsilon(G-G) = 0.27$, $p < 0.0001$, в отведениях F_3 , F_4 , C_3 — мощность была ниже, а в отведениях Fp_2 , T_4 , T_5 , O_1 , O_2 мощность ЭЭГ была выше у художников по сравнению с нехудожниками (рис. 2).

Различия связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ при эмоционально-эстетической оценке картин между художниками и нехудожниками. При сравнении связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ между художниками и нехудожниками были выявлены следующие различия:

— при высокой эмоционально-эстетической оценке выделяется кластер синхронизации ЭЭГ в диапазоне частот 11.5–27 Гц в интервале 580–360 мс перед нажатием на кнопку в отведениях Fp_1 , Fp_2 , F_3 , F_z , F_4 , F_8 , T_3 , C_3 , C_z , C_4 (рис. 3, А);

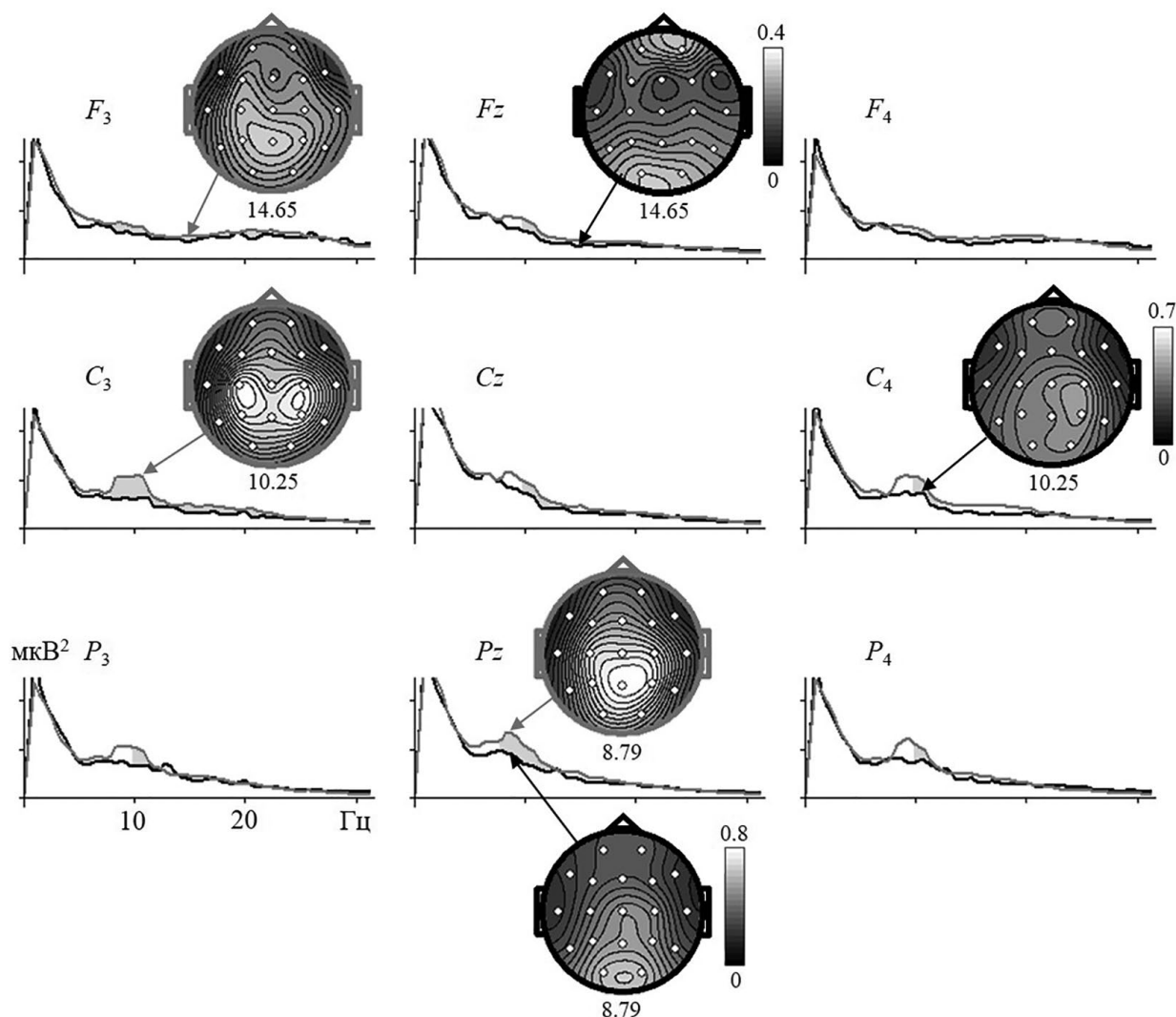


Рис. 2. Усредненные спектры мощности электроэнцефалограмм (ЭЭГ) в группах художников и нехудожников при восприятии картин Врубеля.

F_3 – P_4 – позиции электродов (по системе 10/20), на каждом графике по оси x – частота (Гц), по оси y – мощность (мкВ²). Черная/серая линия – спектр мощности ЭЭГ художников/нехудожников. Топограммы представляют пространственное распределение мощности ЭЭГ для определенной частоты, иллюстрирующей распределение мощности в соответствующих диапазонах (8.79 Гц – α_1 , 10.25 Гц – α_2 , 14.65 Гц – β_1) в группах художников (черная обводка) и нехудожников (серая обводка).

— при низкой эмоционально-эстетической оценке выделяется кластер десинхронизации ЭЭГ в диапазоне частот 9–19.0 Гц в интервале от 60 мс до начала ответа до 160 мс после начала ответа – в отведениях T_3 , T_5 , P_3 , P_z , O_1 , O_2 – и кластер десинхронизации ЭЭГ в диапазоне частот 9–27 Гц в интервале от 220 до 440 мс после начала ответа в отведениях T_5 , T_6 , O_1 , O_2 (рис. 3, Б). Так как различия были выявлены до и сразу после обозначения эмоционально-эстетической оценки испытуемыми – для удобства визуализации, частотно-временные карты приводились для интервала – 1000 мс до нажатий и 500 мс после начала нажатий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для исследования нейрофизиологических особенностей эстетического восприятия художников и нехудожников в настоящем исследовании мы создавали условия, максимально приближенные к естественным при посещении выставки М. Врубеля. Использование для посещения моновыставки с работами одного автора создавало условия, при которых все участники воспринимают единый по стилистическим особенностям материал, и большая часть просмотренных и оцененных картин совпадает у всех участников. Так как ряд картин М. Врубеля широко известен и художники, и

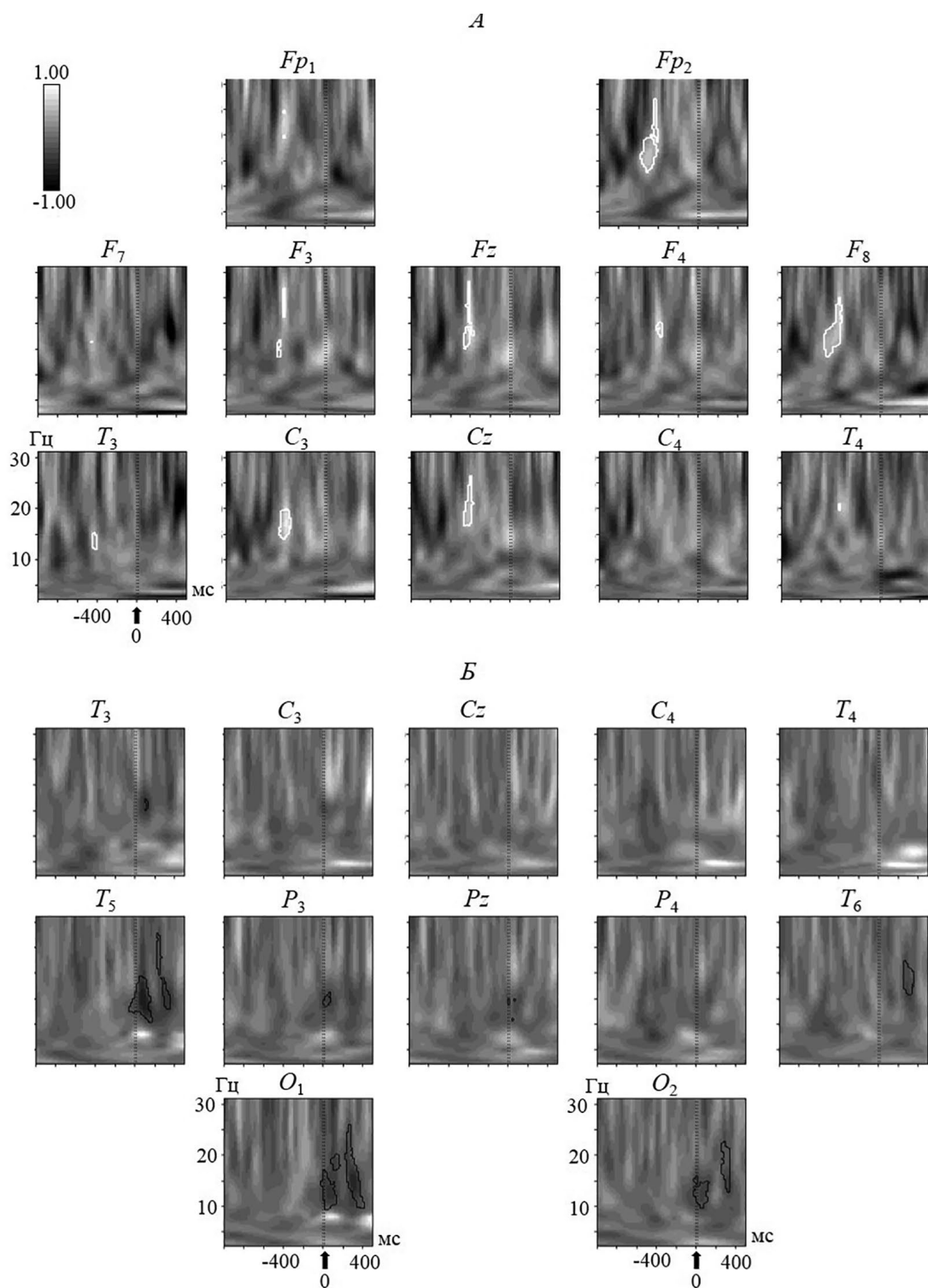


Рис. 3. Частотно-временные разностные карты при сравнении связанной с событием синхронизации электроэнцефалограмм (ЭЭГ) в период эмоционально-эстетической оценки живописных произведений между художниками и нехудожниками при высокой (*A*) и низкой (*B*) субъективной эмоционально-эстетической оценке картин. Fp_1 – O_2 — позиции электродов (по системе 10/20), на каждом графике по оси x — время (мс): одно деление шкалы — 200 мс, вертикальная линия — начало ответа (первое нажатие на кнопку); по оси y — частота (Гц). Тоновая шкала соответствует разности мощности ЭЭГ (условные единицы). Белая линия (*A*) — значимый кластер синхронизации; черная линия (*B*) — значимые кластеры десинхронизации ЭЭГ.

нехудожники в целом имели представление о творчестве живописца, и для них не было большого эффекта новизны. Единственным отличием инструкции от обычного посещения музея была необходимость эксплицитной оценки картин по балльной шкале (1 — картина совсем не нравится, 10 — картина очень нравится). Такая инструкция несколько изменяет процесс восприятия, вводя необходимость оценочных суждений и, вероятно, привлекая большее внимание к картинам.

Для контроля уровня усталости проводился самоотчет по опроснику САН [37] до и после посещения экспозиции. Различий по шкалам самочувствия, активности и настроения до и после посещения выставки выявлено не было, что свидетельствует о приемлемом уровне нагрузки в исследовании.

Группы художников и нехудожников отличались по показателям опыта и принадлежности к искусству (по опроснику [38]), при этом группа художников на момент исследования активно вовлечена в искусство, а не просто имеет соответствующие навыки. По опроснику эмоциональной регуляции в процессе творчества [39] было выявлено, что в группе как художников так и нехудожников большей части испытуемых присуща стратегия саморазвития, что является одной из адаптивных стратегий и способствует вкладу эстетических эмоций в поддержание эмоционального благополучия [50].

Анализ спектральной мощности ЭЭГ при просмотре картин М. Врубеля художниками и нехудожниками. При просмотре и эмоционально-эстетической оценке наиболее известных картин ("Демон Сидящий", "Демон Летящий", "Полет Мефистофеля", "Шестикрылый Серафим", "Царевна Лебедь", "Богатырь", "Пан"), у художников наблюдались меньшие значения мощности в α_1 - и α_2 -диапазонах частот в лобных, центральных и теменных областях при сравнении с нехудожниками. Мощность ЭЭГ в α_2 -диапазоне отличалась в большем количестве зон (согласно апостериорному анализу), чем в α_1 -диапазоне.

Десинхронизация низкочастотного α -ритма (α_1 , 8–10 Гц) с некоторым захватом и верхних частот θ -диапазона от 7–8 Гц может наблюдаться в ответ на выполнения почти любого типа задач, отражая общие требования задачи и процессы внимания при их выполнении [51], тогда как десинхронизация в α_2 -диапазоне частот (10.5–13/14 Гц) часто соотносится с более специфическими когнитивными процессами. В работе [52] показано, что высокочастотный α -диапазон чувствителен к кодированию и обработке семантической информации: десинхронизация α_2 -ритма соответствовала лучшим результатам испытуемых при выполнении задания на семантическую память.

Вероятно, меньшие значения мощности в α -диапазонах частот у художников по сравнению с нехудожниками могут быть соотнесены с большей когнитивной нагрузкой при просмотре картин профессионалами, сопоставлением с собственным опытом и знаниями, оценкой специфики работы другого мастера — решений композиции, перспективы, цвета, фактуры мазка, общей техники и других характеристик работы над произведением. Просмотр произведений профессионалами — комплексный многоуровневый процесс. При просмотре картин внимание у художников может быть полностью направлено на само произведение: на оценку зрительного образа, сопоставимые особенности (техники) других произведений этого автора или других художников. Так как это была моновыставка М. Врубеля, художники имели возможность с профессиональной точки зрения оценить трансформацию манеры письма, цветовой палитры, композиции и образов автора.

Различия активации коры по нейрофизиологическим показателям у художников и нехудожников выявляются в процессе профессиональной для художников деятельности [32]. В исследовании [22] рисование, а также зрительное и моторное представление процесса рисования сопровождалось меньшими значениями мощности в α_2 -диапазоне у художников по сравнению с нехудожниками в правой теменно-затылочной области и центральных лобных областях. Меньшие значения фазовой синхронности в α -диапазоне (8–12 Гц) у художников относительно нехудожников наблюдалась в работе при просмотре картин и их мысленном представлении [26], при мысленном рисовании собственной картины у художников наблюдалось значимое снижение синхронизации α -ритма по сравнению с нехудожниками [53]. По предположению авторов, такой результат может быть связан с более регулярным и последовательным сканированием зрительных образов художниками по сравнению с нехудожниками, пространственная десинхронизация в α -диапазоне частот соотносилась ими с особенностями активного распределения зрительного внимания. В лабораторных условиях при восприятии, воспоминании картин, а также мысленном представлении собственной картины как у художников, так и у нехудожников наблюдалось уменьшение спектральной мощности в α_1 - и α_2 -диапазонах ЭЭГ по сравнению с состоянием покоя, но у художников оно было менее выраженным по сравнению с нехудожниками [54]. Этот факт может быть интерпретирован большим участием *top-down* процессов у художников при запоминании картины и ее мысленном воспроизведении. В нашем исследовании восприятие картин в условиях реального посещения музея сопровождалось меньшими значениями мощности в α -диапазонах у художников по сравнению с нехудожниками, что, вероятно, обусловлено

активной когнитивной обработкой воспринимаемой информации — картин.

Снижение связанной с событием мощности в α -диапазоне наблюдалось при лучшем распознавании зрительных образов [55], меньшие значения мощности α -ритма (8–12 Гц) в интервале перед выполнением зрительной задачи на дискретизацию коротких стимулов, было характерно для лиц, лучше справляющихся с этой задачей [56]. Авторы предположили, что активация коры, для которой характерны малые амплитуды α -ритма, связана с более детальным анализом зрительного сигнала. В работе [57] синхронизация ЭЭГ в α -диапазоне интерпретировалась как ингибирующие процессы, нацеленные на заострение фокуса внимания при зрительной пространственной ориентации и обеспечении селективного внимания, что соотносится с теорией о связи повышения синхронизации в α -диапазоне и процессами торможения [58].

В исследовании восприятия абстрактных и репрезентативных (предметных) картин [27] большие значения мощности ЭЭГ в диапазоне частот (7–13 Гц) были характерны для нехудожников при просмотре и представлении абстрактных картин, тогда как при просмотре репрезентативных картин мощность в α -диапазоне была ниже и не отличалась от таковой у художников. Авторы рассматривают увеличение мощности в α -диапазоне ЭЭГ как показатель центрального контроля (*top-down*), так как нехудожники могли искать значения и ассоциации высокого порядка для суждения об абстрактных картинах, не сосредотачиваясь на извлечении и организации визуальных особенностей образов. Нехватка художественного опыта также была названа авторами одной из причин, объясняющих особенности обработки абстрактного искусства непрофессионалами. В нашем исследовании все просмотренные картины были репрезентативными и содержали персонажей и возможный сюжет. Можно предполагать, что при восприятии подобных картин, нехудожники скорее ориентированы на поиск семантических ассоциаций и воображение, оценку эмоциональных ощущений, тогда как художники проводят высокоуровневый когнитивный анализ картин. Ситуация оценивания эмоциональных ощущений, связанных с сюжетом картины и образами персонажей, отсутствие опыта анализа самой живописи могут приводить к активации ассоциативного поиска, увеличению роли сети пассивного режима мозга и сравнительному увеличению мощности в α -диапазонах ЭЭГ. Изменение амплитуд α -ритма во времени также может быть объяснено флуктуацией внимания, характеризующейся, например, увеличением амплитуды во время снижения или отвлечения внимания.

В исследовании [59] было выяснено, что α -активность ЭЭГ и высокочастотная составляющая изменений диаметра зрачка спонтанно связаны:

максимальная амплитуда α -ритма наблюдалась за ≈ 300 мс до возникновения максимального размера диаметра зрачка, и напротив, минимальная амплитуда α -ритма наблюдалась за ≈ 350 мс до минимума диаметра зрачка. Авторы рассматривают эту взаимосвязь как показатель флуктуации внимания в состоянии спокойного бодрствования. В настоящем исследовании мы можем предположить, что художники, исходя из специфики профессиональной деятельности, могут лучше удерживать зрительное внимание при восприятии картин, чем нехудожники.

Помимо различий мощности ЭЭГ в α_1 - и α_2 -диапазонах ЭЭГ группа художников по сравнению с нехудожниками при просмотре полотен характеризовалась меньшими значениями мощности ЭЭГ в β_1 - и β_2 -диапазонах в лобных областях билатерально и большей их мощностью в задневисочных и затылочных областях. Увеличение мощности в β -диапазонах ЭЭГ часто соотносят с положительными эмоциями [60, 61] и высокой вероятностью получения награды, что может наблюдаться и при эстетическом удовольствии при восприятии картин. При восприятии картин нехудожниками, можно предположить, что эмоциональные переживания менее специфические и вызываются общим впечатлением от картины: ее сюжета, персонажей, цветов, личных ассоциаций; в то время как художники, в силу профессионального опыта и насмотренности, помимо этих, лежащих на поверхности характеристик, могут рассматривать и наслаждаться самим выполнением картины: композицией, пропорциями, палитрой, техникой автора. В этом случае увеличение вовлеченности и внимания может приводить к уменьшению мощности в β -диапазонах в лобных областях коры [62] у художников по сравнению с нехудожниками. Сопоставление фМРТ и ЭЭГ-данных при восприятии и вспоминании зрительных и звуковых стимулов свидетельствует о том, что снижение амплитуды ЭЭГ в α/β -диапазонах (8–30 Гц) улучшает обработку информации и ее кодирование [63]. Эстетическая оценка произведений живописи включает в себя когнитивный и эмоциональный компоненты [18]. Можно предположить, что в процессе длительного восприятия картины у художников наблюдается большее вовлечение когнитивных механизмов эстетического восприятия, а у нехудожников — преобладают непосредственные эмоциональные впечатления.

Различия синхронизации/десинхронизации ЭЭГ, связанной с эмоционально-эстетической оценкой между художниками и нехудожниками. В настоящей работе с помощью анализа связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ мы анализировали секундные временные интервалы до и после обозначения испытуемым своего эмоционально-эстетического отношения к картине. Эстетическая оценка включает в себя как

эмоциональный, так и когнитивный компонент, различия в которых могут быть выделены при сравнении процессов "оценивания" произведений живописи у художников и нехудожников. Например, художники и эксперты в области искусств оценивают абстрактные и предметные (репрезентативные) картины по шкалам эстетической оценки более близко друг к другу, тогда как нехудожники в большей степени предпочитают предметное (репрезентативное) искусство [64]. Эстетическая оценка абстрактных картин художниками может быть выше, чем у непрофессионалов, при одинаковой эмоциональной оценке [18]. У профессионалов при восприятии абстрактных картин выше уровень "понимания", чем у непрофессионалов, при этом уровень эмоциональной реакции не различается [65]. В настоящем исследовании время просмотра каждой картины было неограниченным, поэтому анализируемый короткий временной интервал (2 с) перед нажатиями на кнопку, как мы предполагаем, охватывает именно процесс принятия решения об эстетической оценке картины. При высокой эмоционально-эстетической оценке картин у художников по сравнению с нехудожниками наблюдалось увеличение синхронизации ЭЭГ в α_2 - и β -диапазонах частот (11.5–27 Гц) в лобных и центральных областях коры за 580–360 мс до ответа. Зоны выявленного эффекта предполагают вероятность вовлечения системы награды, активность которой повышается при восприятии эстетически приятных изображений [13]. Можно предположить, что у художников система награды при восприятии прекрасного активируется с большей степенью, чем у обычных людей, что отчасти и обуславливает их род деятельности. С другой стороны, также можно предположить у художников большую активацию контролирующих систем мозга при принятии эстетического суждения [66] по сравнению с нехудожниками. В исследовании [67] выявлены структурные изменения (увеличение показателя анизотропии) в лобных областях коры после обучения навыкам художественного творчества, что авторами интерпретируется как развитие когнитивной системы творческой деятельности. Подобной (предшествующей обозначению ответа) синхронизации при восприятии менее приятных картин у художников по сравнению с нехудожниками не наблюдалось, поэтому синхронизация в высокочастотных диапазонах (11.5–27 Гц) с некоторым акцентом в правом полушарии в нашем исследовании соотносится, вероятно, с активацией лобных областей системы награды и сети пассивного режима работы мозга, вовлечение которой в восприятие эстетически привлекательных объектов рассматривается в настоящее время [8, 68].

При оценке менее эстетически приятных картин у художников, по сравнению с нехудожниками — наблюдалась десинхронизация ЭЭГ на частотах

9–27 Гц непосредственно перед и после начала ответа (от 60 мс до начала ответа до 440 мс после начала ответа) — в задневисочных, теменных и затылочных областях коры. Связанная с событием десинхронизация в α -диапазонах соотносится, прежде всего, с процессами зрительного внимания и вовлечения в деятельность [69]. Можно предположить, что художники могли продолжать анализировать зрительные особенности "менее приятных" изображений уже после обозначенного суждения, сверяться с принятым решением и соотносить особенности изображения с субъективной оценкой, тогда как нехудожники уже отвлекались от обработки картины. Большая десинхронизация ЭЭГ в α -диапазоне в теменных и затылочных областях соотносится с увеличением внимания к значимым зрительным стимулам при их запоминании [70]. В нейроэстетическом исследовании [71] повышенное внимание (меньшее время ответа) и десинхронизация затылочного α -ритма вызывались предъявлением более понравившихся фоновых изображений, что авторами соотносится с большим зрительным вниманием к субъективно более приятным изображениям. В цитируемом исследовании принимали участие нехудожники, поэтому относительно наших данных можно сделать вывод о меньшем внимании нехудожников к менее привлекательным для них изображениям. Напротив, художники, по-видимому, при принятии решения об эмоционально-эстетической оценке анализировали зрительные особенности субъективно "непривлекательных" картин, выставленных в музее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе сравнительного сопоставления данных художников и нехудожников выявлены нейробиологические отличия оценки эстетически более и менее привлекательных картин этими двумя группами испытуемых. Принятие решения о высокой эмоционально-эстетической привлекательности полотен у художников по сравнению с нехудожниками сопровождалось увеличением связанной с событием синхронизации ЭЭГ в полосе частот 11.5–27 Гц в лобных и центральных областях коры за 580–360 мс до обозначения ответа, тогда как низкая эмоционально-эстетическая оценка — характеризовалась у художников большей десинхронизацией ЭЭГ в полосе частот 9–27 Гц, начавшейся за 60 мс до начала обозначения ответа и длящейся до 440 мс после него (задневисочные и теменные области). У художников можно предположить большее вовлечение структур системы награды при восприятии эстетически приятных картин, по сравнению с нехудожниками, а также более детальный анализ зрительных особенностей картин при их низкой эстетической оценке. Длительный просмотр и анализ картин характеризуется у

художников меньшими значениями мощности в α -диапазонах ЭЭГ по сравнению с нехудожниками, по всей видимости, подтверждая большее когнитивное вовлечение в процесс эстетического восприятия у профессионалов.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке ГЗ 075-00967-23-00.

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 Этическим комитетом Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург), протокол № 2-02 от 02.02.2022 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. Идея работы и планирование эксперимента — Н.В. Шемякина, Ю.Г. Потапов, С.В. Бирюкова, сбор данных — Н.В. Шемякина, В.А. Галкин, В.А. Васенькина, Ж.В. Нагорнова, А.В. Грохотова, обработка данных — А.В. Грохотова, Н.В. Шемякина, Ж.В. Нагорнова, написание и редактирование манускрипта — Н.В. Шемякина, Ж.В. Нагорнова, А.В. Грохотова, С.В. Бирюкова, Ю.Г. Потапов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность В.А. Пономареву, д.б.н. (Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург) за разработки дополнительных возможностей в контуре программного обеспечения WinEEG под задачи проведенного исследования. Авторы выражают благодарность всем участникам исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pannese A.* A gray matter of taste: Sound perception, music cognition, and Baumgarten's aesthetics // *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 2012. V. 43. № 3. P. 594.
2. *Leder H., Belke B., Oeberst A. et al.* A model of aesthetic appreciation and aesthetic judgments // *Br. J. Psychol.* 2004. V. 95. Pt. 4. P. 489.
3. Красота и мозг. Биологические аспекты эстетики. Пер. с англ. Под ред. Ренчлера И., Херцбергер Б., Эпстайна Д. М.: Мир, 1995. 335 с.
4. *Changeux J.P., Mandelbrojt J., Yves B. et al.* Art and Neuroscience // *Leonardo*. 1994. V. 27. № 3. P. 189.
5. *Zeki S., Lamb M.* The neurology of kinetic art // *Brain*. 1994. V. 117. Pt. 3. P. 607.
6. *Zeki S.* Art and the brain // *J. Conscious. Stud.* 1999. V. 6. P. 76.
7. *Kirk U., Skov M., Hulme O. et al.* Modulation of aesthetic value by semantic context: an fMRI study // *Neuroimage*. 2009. V. 44. № 3. P. 1125.
8. *Chatterjee A., Vartanian O.* Neuroaesthetics // *Trends Cogn. Sci.* 2014. V. 18. № 7. P. 370.
9. *Zhang W., Lai S., He X. et al.* Neural correlates for aesthetic appraisal of pictograph and its referent: An fMRI study // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 305. P. 229.
10. *Ishizu T., Zeki S.* The brain's specialized systems for aesthetic and perceptual judgment // *Eur. J. Neurosci.* 2013. V. 37. № 9. P. 1413.
11. *Ishizu T., Zeki S.* The experience of beauty derived from sorrow // *Hum. Brain Mapp.* 2017. V. 38. № 8. P. 4185.
12. *Kawabata H., Zeki S.* Neural correlates of beauty // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91. № 4. P. 1699.
13. *Vartanian O., Goel V.* Neuroanatomical correlates of aesthetic preference for paintings // *Neuroreport*. 2004. V. 15. № 5. P. 893.
14. *Cattaneo Z., Lega C., Flexas A. et al.* The world can look better: enhancing beauty experience with brain stimulation // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014. V. 9. № 11. P. 1713.
15. *Jacobsen T., Höfel L.* Descriptive and evaluative judgment processes: behavioral and electrophysiological indices of processing symmetry and aesthetics // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2003. V. 3. № 4. P. 289.
16. *Munar E., Nadal M., Castellanos N.P. et al.* Aesthetic appreciation: event-related field and time-frequency analyses // *Front. Hum. Neurosci.* 2012. V. 5. P. 185.
17. *Cela-Conde C.J., Marty G., Maestú F. et al.* Activation of the prefrontal cortex in the human visual aesthetic perception // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. V. 101. № 16. P. 6321.
18. *van Paasschen J., Bacci F., Melcher D.P.* The influence of art expertise and training on emotion and preference ratings for representational and abstract artworks // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 8. P. e0134241.
19. *Vogt S., Magnussen S.* Expertise in pictorial perception: eye-movement patterns and visual memory in artists and laymen // *Perception*. 2007. V. 36. № 1. P. 91.
20. Perceptual expertise: Bridging brain and behavior / Eds. Gauthier I., Tarr M.J., Bub D. New York: Oxford University Press, 2010. 416 p.
21. *Chamberlain R., McManus I.C., Brunswick N. et al.* Drawing on the right side of the brain: a voxel-based morphometry analysis of observational drawing // *Neuroimage*. 2014. V. 96. P. 167.

22. Kottlow M., Praeg E., Luethy C., Jancke L. Artists's; advance: decreased upper alpha power while drawing in artists compared with non-artists // *Brain Topogr.* 2011. V. 23. № 4. P. 392.
23. 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.
24. Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G. Alpha frequency, cognitive load and memory performance // *Brain Topogr.* 1993. V. 5. № 3. P. 241.
25. Harley E.M., Dillon A.M., Loftus G.R. Why is it difficult to see in the fog? How stimulus contrast affects visual perception and visual memory // *Psychon. Bull. Rev.* 2004. V. 11. № 2. P. 197.
26. Bhattacharya J., Petsche H. Shadows of artistry: Cortical synchrony during perception and imagery of visual art // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2002. V. 13. № 2. P. 179.
27. Batt R., Palmiero M., Nakatani C., van Leeuwen C. Style and spectral power: processing of abstract and representational art in artists and non-artists // *Perception.* 2010. V. 39. № 12. P. 1659.
28. Else J.E., Ellis J., Orme E. Art expertise modulates the emotional response to modern art, especially abstract: An ERP investigation // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 525.
29. Pang C.Y., Nadal M., Müller-Paul J.S. et al. Electrophysiological correlates of looking at paintings and its association with art expertise // *Biol. Psychol.* 2013. V. 93. № 1. P. 246.
30. Shourie N., Firoozabadi M., Badie K. Analysis of EEG signals related to artists and nonartists during visual perception, mental imagery, and rest using approximate entropy // *Biomed Res. Int.* 2014. V. 2014. P. 764382.
31. Fudali-Czyż A., Francuz P., Augustynowicz P. The effect of art expertise on eye fixation-related potentials during aesthetic judgment task in focal and ambient modes // *Front. Psychol.* 2018. V. 9. P. 1972.
32. Shemyakina N.V., Potapov Y.G. Development of methodology for investigation of artists' creativity and studying the neurophysiological characteristics of visual creativity in ecological conditions of artistic studio (Review and methodology) // *Human Physiology.* 2023. V. 49. Suppl. 1. P. S147.
33. Castellotti S., D'Agostino O., Mencarini A. et al. Psychophysiological and behavioral responses to descriptive labels in modern art museums // *PLoS One.* 2023. V. 18. № 5. P. e0284149.
34. Babiloni F., Cherubino P., Graziani I. et al. Neuroelectric brain imaging during a real visit of a fine arts gallery: a neuroaesthetic study of XVII century Dutch painters // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soci.* 2013. V. 2013. P. 6179.
35. Babiloni F., Rossi D., Cherubino P. et al. The first impression is what matters: a neuroaesthetic study of the cerebral perception and appreciation of paintings by Titian // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soci.* 2015. P. 7990.
36. Davidson R.J., Ekman P., Saron C.D. et al. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology: I // *J. Pers. Soc. Psychol.* 1990. V. 58. № 2. P. 330.
37. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // *Вопросы психологии.* 1973. № 6. С. 141.
38. Chatterjee A., Widick P., Sternschein R. et al. The assessment of art attributes // *Empiric. Stud. Arts.* 2010. V. 28. № 2. P. 207.
39. Fancourt D., Garnett C., Spiro N. et al. How do artistic creative activities regulate our emotions? Validation of the emotion regulation strategies for artistic creative activities scale (ERS-ACA) // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 2. P. e0211362.
40. Cruz-Garza J.G., Brantley J.A., Nakagome S. et al. Deployment of mobile EEG technology in an art museum setting: Evaluation of signal quality and usability // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 527.
41. Vigario R.N. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997. V. 103. № 3. P. 395.
42. Jung T.P., Makeig S., Westerfield M. et al. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects // *Clin. Neurophysiol.* 2000. V. 111. № 10. P. 1745.
43. Терещенко Е.П., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д., Мюллер А. Сравнение эффективности различных методов удаления артефактов морганий при анализе количественной электроэнцефалограммы и вызванных потенциалов // *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 2. С. 124.
44. Bendat J.C., Piersol A.G. Random data: Analysis and measurement procedures. 2nd ed. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, 1986. 592 p.
45. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Methods of Analysis of Brain and Magnetic Signals / Eds. Gevins A.S., Remond A. Amsterdam: Elsevier, 1987. 683 p.
46. Tallon-Baudry C., Bertrand O. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation // *Trends Cogn. Sci.* 1999. V. 3. № 4. P. 151.
47. Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // *J. Neurosci. Methods.* 2007. V. 164. № 1. P. 177.
48. Пронина М.В., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Влияние сложности задачи на величину синхронизации ЭЭГ активности бета-диапазона в

- сенсомоторной коре // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 11. С. 1442.
49. Никишена И.С., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Связанные с событиями потенциалы мозга человека при сравнении зрительных стимулов // Физиология человека. 2023. Т. 49. № 3. С. 67.
 50. Christensen J.F., Gomila A. Introduction: Art and the brain: From pleasure to well-being // Prog. Brain Res. 2018. V. 237. P. xxvii-xlvi.
 51. Knyazev G.G. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations // Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. V. 31. № 3. P. 377.
 52. Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Ripper B. Brain oscillations and human memory performance: EEG correlates in the upper alpha and theta bands // Neuroscience Lett. 1997. V. 238. № 1–2. P. 9.
 53. Bhattacharya J., Petsche H. Drawing on mind's canvas: Differences in cortical integration patterns between artists and non-artists // Hum. Brain Mapp. 2005. V. 26. № 1. P. 1.
 54. Petsche H., Kaplan S., von Stein A., Filz O. The possible meaning of the upper and lower alpha frequency ranges for cognitive and creative tasks // Int. J. Psychophysiol. 1997. V. 26. № 1–3. P. 77.
 55. Hanslmayr S., Klimesch W., Sauseng P. et al. Visual discrimination performance is related to decreased alpha amplitude but increased phase locking // Neurosci. Lett. 2005. V. 375. № 1. P. 64.
 56. Hanslmayr S., Aslan A., Staudigl T. et al. Prestimulus oscillations predict visual perception performance between and within subjects // Neuroimage. 2007. V. 37. № 4. P. 1465.
 57. Rihs T.A., Michel C.M., Thut G. Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by alpha-band EEG synchronization // Eur. J. Neurosci. 2007. V. 25. № 2. P. 603.
 58. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis // Brain Res. Rev. 2007. V. 53. № 1. P. 63.
 59. Montefusco-Siegmund R., Schwalm M., Rosales Jubal E. et al. Alpha EEG activity and pupil diameter coupling during inactive wakefulness in humans // eNeuro. 2022. V. 9. № 2. P. ENEURO.0060–21.2022.
 60. Данько С.Г., Бехтерева Н.П., Шемякина Н.В. и др. Электроэнцефалографические корреляты мысленного переживания эмоциональных личных и сценических ситуаций. Сообщение I. Характеристики локальной синхронизации // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 3. С. 5.
 61. Marco-Pallarés J., Münte T.F., Rodríguez-Fornells A. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. V. 49. P. 1.
 62. Gómez C.M., Marco-Pallarés J., Grau C. Location of brain rhythms and their modulation by preparatory attention estimated by current density // Brain Res. 2006. V. 1107. № 1. P. 151.
 63. Griffiths B.J., Mayhew S.D., Mullinger K.J. et al. Alpha/beta power decreases track the fidelity of stimulus-specific information // Elife. 2019. V. 8. P. e49562.
 64. Bimler D.L., Snellcock M., Paramei G.V. Art expertise in construing meaning of representational and abstract artworks // Acta Psychol. 2019. V. 192. P. 11.
 65. Mullenix J.W., Robinet J. Art Expertise and the processing of titled abstract art // Perception. 2018. V. 47. № 4. P. 359.
 66. Cupchik G.C., Vartanian O., Crawley A., Mikulis D.J. Viewing artworks: contributions of cognitive control and perceptual facilitation to aesthetic experience // Brain Cogn. 2009. V. 70. № 1. P. 84.
 67. Schlegel A., Alexander P., Fogelson S.V. et al. The artist emerges: visual art learning alters neural structure and function // NeuroImage. 2015. V. 105. P. 440.
 68. Belfi A.M., Vessel E.A., Briemann A. et al. Dynamics of aesthetic experience are reflected in the default-mode network // NeuroImage. 2019. V. 188. P. 584.
 69. Pfurtscheller G., Neuper C., Mohl W. Event-related desynchronization (ERD) during visual processing // Int. J. Psychophysiol. 1994. V. 16. № 2–3. P. 147.
 70. Forner-Phillips N.A., Brown J.E., Silck B.M., Ross R.S. Alpha oscillatory power decreases are associated with better memory for higher valued information // Cogn. Neurosci. 2022. V. 13. № 2. P. 87.
 71. Sarasso P., Ronga I., Kobau P. et al. Beauty in mind: Aesthetic appreciation correlates with perceptual facilitation and attentional amplification // Neuropsychologia. 2020. V. 136. P. 107282.

REFERENCES

1. Pannese A. A gray matter of taste: Sound perception, music cognition, and Baumgarten's aesthetics // Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci. 2012. V. 43. № 3. P. 594.
2. Leder H., Belke B., Oeberst A. et al. A model of aesthetic appreciation and aesthetic judgments // Br. J. Psychol. 2004. V. 95. Pt. 4. P. 489.
3. Beauty and the Brain: Biological aspects of aesthetics / Eds. Rentschler I., Herzberger B., Epstein D. Basel, Boston, Berlin: Birkhauser, 1988. 321 p.
4. Changeux J.P., Mandelbrojt J., Yves B. et al. Art and Neuroscience // Leonardo. 1994. V. 27. № 3. P. 189.
5. Zeki S., Lamb M. The neurology of kinetic art // Brain. 1994. V. 117. Pt. 3. P. 607.
6. Zeki S. Art and the brain // J. Conscious. Stud. 1999. V. 6. P. 76.
7. Kirk U., Skov M., Hulme O. et al. Modulation of aesthetic value by semantic context: an fMRI study // Neuroimage. 2009. V. 44. № 3. P. 1125.

8. *Chatterjee A., Vartanian O.* Neuroaesthetics // Trends Cogn. Sci. 2014. V. 18. № 7. P. 370.
9. *Zhang W., Lai S., He X. et al.* Neural correlates for aesthetic appraisal of pictograph and its referent: An fMRI study // Behav. Brain Res. 2016. V. 305. P. 229.
10. *Ishizu T., Zeki S.* The brain's specialized systems for aesthetic and perceptual judgment // Eur. J. Neurosci. 2013. V. 37. № 9. P. 1413.
11. *Ishizu T., Zeki S.* The experience of beauty derived from sorrow // Hum. Brain Mapp. 2017. V. 38. № 8. P. 4185.
12. *Kawabata H., Zeki S.* Neural correlates of beauty // J. Neurophysiol. 2004. V. 91. № 4. P. 1699.
13. *Vartanian O., Goel V.* Neuroanatomical correlates of aesthetic preference for paintings // Neuroreport. 2004. V. 15. № 5. P. 893.
14. *Cattaneo Z., Lega C., Flexas A. et al.* The world can look better: enhancing beauty experience with brain stimulation // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2014. V. 9. № 11. P. 1713.
15. *Jacobsen T., Höfel L.* Descriptive and evaluative judgment processes: behavioral and electrophysiological indices of processing symmetry and aesthetics // Cogn. Affect. Behav. Neurosci. 2003. V. 3. № 4. P. 289.
16. *Munar E., Nadal M., Castellanos N.P. et al.* Aesthetic appreciation: event-related field and time-frequency analyses // Front. Hum. Neurosci. 2012. V. 5. P. 185.
17. *Cela-Conde C.J., Marty G., Maestú F. et al.* Activation of the prefrontal cortex in the human visual aesthetic perception // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004. V. 101. № 16. P. 6321.
18. *van Paasschen J., Bacci F., Melcher D.P.* The influence of art expertise and training on emotion and preference ratings for representational and abstract artworks // PLoS One. 2015. V. 10. № 8. P. e0134241.
19. *Vogt S., Magnussen S.* Expertise in pictorial perception: eye-movement patterns and visual memory in artists and laymen // Perception. 2007. V. 36. № 1. P. 91.
20. *Gauthier I., Tarr M.J., Bub D.* Perceptual expertise: Bridging brain and behavior // Oxford University Press, New York, 2010. doi.org/10.4135/9781412972000.n250
21. *Chamberlain R., McManus I.C., Brunswick N. et al.* Drawing on the right side of the brain: a voxel-based morphometry analysis of observational drawing // Neuroimage. 2014. V. 96. P. 167.
22. *Kottlow M., Praeg E., Luethy C., Jancke L.* Artists's; advance: decreased upper alpha power while drawing in artists compared with non-artists // Brain Topogr. 2011. V. 23. № 4. P. 392.
23. *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.
24. *Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G.* Alpha frequency, cognitive load and memory performance // Brain Topogr. 1993. V. 5. № 3. P. 241.
25. *Harley E.M., Dillon A.M., Loftus G.R.* Why is it difficult to see in the fog? How stimulus contrast affects visual perception and visual memory // Psychon. Bull. Rev. 2004. V. 11. № 2. P. 197.
26. *Bhattacharya J., Petsche H.* Shadows of artistry: Cortical synchrony during perception and imagery of visual art // Brain Res. Brain Res. Rev. 2002. V. 13. № 2. P. 179.
27. *Batt R., Palmiero M., Nakatani C., van Leeuwen C.* Style and spectral power: processing of abstract and representational art in artists and non-artists // Perception. 2010. V. 39. № 12. P. 1659.
28. *Else J.E., Ellis J., Orme E.* Art expertise modulates the emotional response to modern art, especially abstract: An ERP investigation // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 525.
29. *Pang C.Y., Nadal M., Müller-Paul J.S. et al.* Electrophysiological correlates of looking at paintings and its association with art expertise // Biol. Psychol. 2013. V. 93. № 1. P. 246.
30. *Shourie N., Firoozabadi M., Badie K.* Analysis of EEG signals related to artists and nonartists during visual perception, mental imagery, and rest using approximate entropy // Biomed Res. Int. 2014. V. 2014. P. 764382.
31. *Fudali-Czyż A., Francuz P., Augustynowicz P.* The effect of art expertise on eye fixation-related potentials during aesthetic judgment task in focal and ambient modes // Front. Psychol. 2018. V. 9. P. 1972.
32. *Shemyakina N.V., Potapov Y.G.* Development of methodology for investigation of artists' creativity and studying the neurophysiological characteristics of visual creativity in ecological conditions of artistic studio (Review and methodology) // Human Physiology. 2023. V. 49. № 1 (suppl. 1). P. S147.
33. *Castellotti S., D'Agostino O., Mencarini A. et al.* Psychophysiological and behavioral responses to descriptive labels in modern art museums // PLoS One. 2023. V. 18. № 5. P. e0284149.
34. *Babiloni F., Cherubino P., Graziani I. et al.* Neuroelectric brain imaging during a real visit of a fine arts gallery: a neuroaesthetic study of XVII century Dutch painters // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soci. 2013. V. 2013. P. 6179.
35. *Babiloni F., Rossi D., Cherubino P. et al.* The first impression is what matters: a neuroaesthetic study of the cerebral perception and appreciation of paintings by Titian // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soci. 2015. P. 7990.

36. Davidson R.J., Ekman P., Saron C.D. et al. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology: I // J. Pers. Soc. Psychol. 1990. V. 58. № 2. P. 330.
37. 3Doskin V.A., Lavrentieva N.A., Miroshnikov M.P., Sharai V.B. [Test of differentiated self-assessment of functional state] // Vopr. Psychol. 1973. № 6. P. 141.
38. Chatterjee A., Widick P., Sternschein R. et al. The assessment of art attributes // Empiric. Stud. Arts. 2010. V. 28. № 2. P. 207.
39. Fancourt D., Garnett C., Spiro N. et al. How do artistic creative activities regulate our emotions? Validation of the emotion regulation strategies for artistic creative activities scale (ERS-ACA) // PLoS One. 2019. V. 14. № 2. P. e0211362.
40. Cruz-Garza J.G., Brantley J.A., Nakagome S. et al. Deployment of mobile EEG technology in an art museum setting: Evaluation of signal quality and usability // Front. Hum. Neurosci. 2017. V. 11. P. 527.
41. Vigario R.N. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1997. V. 103. № 3. P. 395.
42. Jung T.P., Makeig S., Westerfield M. et al. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects // Clin. Neurophysiol. 2000. V. 111. № 10. P. 1745.
43. Tereshchenko E.P., Ponomarev V.A., Kropotov Yu.D., Müller A. Comparative efficiencies of different methods for removing blink artifacts in analyzing quantitative electroencephalogram and event-related potentials // Human Physiology. 2009. V. 35. № 2. P. 241.
44. Bendat J.C., Piersol A.G. Random data: Analysis and measurement procedures. 2nd ed. Wiley-Interscience: New York. NY. USA, 1986. 592 p.
45. Gevins A.S., Remond A. Methods of analysis of brain and magnetic signals. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology: Revised series. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1987. 683 p.
46. Tallon-Baudry C., Bertrand O. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation // Trends Cogn. Sci. 1999. V. 3. № 4. P. 151.
47. Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // J. Neurosci. Methods. 2007. V. 164. № 1. P. 177.
48. Pronina M.V., Ponomarev V.A., Kropotov Y.D. Effect of task complexity on the post-movement beta synchronization in the sensorimotor cortex // J. Evol. Biochem. Phys. 2022. V. 58. № 6. P. 1905.
49. Nikishena I.S., Ponomarev V.A., Kropotov J.D. Event-related potentials of the human brain during the comparison of visual stimuli // Human Physiology. 2023. V. 49. № 3. P. 264.
50. Christensen J.F., Gomila A. Introduction: Art and the brain: From pleasure to well-being. Prog. Brain Res. 2018. V. 237. P. xxvii-xlvi.
51. Knyazev G.G. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations // Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. V. 31. № 3. P. 377.
52. Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Ripper B. Brain oscillations and human memory performance: EEG correlates in the upper alpha and theta bands // Neuroscience Lett. 1997. V. 238. № 1-2. P. 9.
53. Bhattacharya J., Petsche H. Drawing on mind's canvas: Differences in cortical integration patterns between artists and non-artists // Hum. Brain Mapp. 2005. V. 26. № 1. P. 1.
54. Petsche H., Kaplan S., von Stein A., Filz O. The possible meaning of the upper and lower alpha frequency ranges for cognitive and creative tasks // Int. J. Psychophysiol. 1997. V. 26. № 1-3. P. 77.
55. Hanslmayr S., Klimesch W., Sauseng P. et al. Visual discrimination performance is related to decreased alpha amplitude but increased phase locking // Neurosci. Lett. 2005. V. 375. № 1. P. 64.
56. Hanslmayr S., Aslan A., Staudigl T. et al. Prestimulus oscillations predict visual perception performance between and within subjects // Neuroimage. 2007. V. 37. № 4. P. 1465.
57. Rihs T.A., Michel C.M., Thut G. Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by alpha-band EEG synchronization // Eur. J. Neurosci. 2007. V. 25. № 2. P. 603.
58. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis // Brain Res. Rev. 2007. V. 53. № 1. P. 63.
59. Montefusco-Siegmund R., Schwalm M., Rosales Jubal E. et al. Alpha EEG activity and pupil diameter coupling during inactive wakefulness in humans // eNeuro. 2022. V. 9. № 2. P. ENEURO.0060-21.2022.
60. Danko S.G., Bechtereva N.P., Shemyakina N.V., Antonova L.V. Electroencephalographic correlates of mental performance of emotional personal and scenic situations: I. Characteristics of local synchronization // Human Physiology. 2003. V. 29. № 3. P. 263.
61. Marco-Pallarés J., Münte T.F., Rodríguez-Fornells A. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. V. 49. P. 1.
62. Gómez C.M., Marco-Pallarés J., Grau C. Location of brain rhythms and their modulation by preparatory attention estimated by current density // Brain Res. 2006. V. 1107. № 1. P. 151.
63. Griffiths B.J., Mayhew S.D., Mullinger K.J. et al. Alpha/beta power decreases track the fidelity of stimulus-specific information // Elife. 2019. V. 8. P. e49562.

64. Bimler D.L., Snellock M., Paramei G.V. Art expertise in construing meaning of representational and abstract artworks // *Acta Psychol.* 2019. V. 192. P. 11.
65. Mullennix J.W., Robinet J. Art Expertise and the processing of titled abstract art // *Perception.* 2018. V. 47. № 4. P. 359.
66. Cupchik G.C., Vartanian O., Crawley A., Mikulis D.J. Viewing artworks: contributions of cognitive control and perceptual facilitation to aesthetic experience // *Brain Cogn.* 2009. V. 70. № 1. P. 84.
67. Schlegel A., Alexander P., Fogelson S.V. et al. The artist emerges: visual art learning alters neural structure and function // *NeuroImage.* 2015. V. 105. P. 440.
68. Belfi A.M., Vessel E.A., Briellmann A. et al. Dynamics of aesthetic experience are reflected in the default-mode network // *NeuroImage.* 2019. V. 188. P. 584.
69. Pfurtscheller G., Neuper C., Mohl W. Event-related desynchronization (ERD) during visual processing // *Int. J. Psychophysiol.* 1994. V. 16. № 2–3. P. 147.
70. Forner-Phillips N.A., Brown J.E., Silck B.M., Ross R.S. Alpha oscillatory power decreases are associated with better memory for higher valued information // *Cogn. Neurosci.* 2022. V. 13. № 2. P. 87.
71. Sarasso P., Ronga I., Kobau P. et al. Beauty in mind: Aesthetic appreciation correlates with perceptual facilitation and attentional amplification // *Neuropsychologia.* 2020. V. 136. P. 107282.

EEG-Characteristics of Aesthetic Perception and Evaluation of Artworks During a Museum Visit: A Neuroaesthetic Study

N. V. Shemyakina^{a, *}, Zh. V. Nagornova^a, A. V. Grokhotova^a, V. A. Galkin^a,
V. A. Vasen'kina^a, S. V. Biryukova^b, Y. G. Potapov^c

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia*

^b*The State Russian Museum, St. Petersburg, Russia*

^c*Mansard of artists, St. Petersburg, Russia*

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

Twenty-eight people (30–70 years old, 12 men, 16 women, artists and non-artists) participated in a comparative neuroaesthetic study in the conditions of real-life visit to M. Vrubel mono-exhibition (Russian Museum, St. Petersburg). During the visit to the exhibition (usually lasted for around 60 min), EEG of participants was recorded. The subjects were looking at the paintings for 30 seconds to 3 min and evaluated the subjective aesthetic “attractiveness” of the paintings by a series of button presses (from 1 to 10). Were analyzed EEG spectral power in the α_1 (8–10 Hz)-, α_2 (10–13 Hz)-, β_1 (13–18 Hz)-, β_2 (13–30 Hz)-frequency bands during viewing the most famous Vrubel paintings (“Bogatyr”, “Swan Princess”, “Swan”, “Sitting Demon”, “Flying Demon”, “Pan”, etc.) and event-related EEG synchronization/desynchronization in relation to the subjective emotional and aesthetic evaluation of these paintings. Professional artists showed lower spectral power values in α_1 (leads F_3 , C_3 , T_4 , P_z) and α_2 (F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4)-frequency bands in frontal, central, and parietal regions. The artists were also found to have lower power values in $\beta_{1,2}$ -frequency bands in frontal (F_3 , F_4 , C_3) regions and higher power values in occipital (O_1 , O_2 – β_1 , β_2) and posterior temporal (β_2) cortical regions compared to the group of subjects with no special artistic education. Moreover, artists decision-making about the high emotional-aesthetic attractiveness of paintings was accompanied by an increase in event-related EEG synchronization for 11.5–27 Hz in frontal and central cortical areas over 580–360 ms before giving the response, compared to non-artists, whereas low emotional-aesthetic evaluation was characterized by 9–27 Hz EEG desynchronization, which started 60 ms before the giving the response and lasted up to 440 ms after it, in the posterior temporal and parietal regions. The differences in frontal cortical areas may indicate a higher engagement of the reward system during the perception of aesthetically pleasing paintings, and the differences in parietal and posterior temporal areas may indicate a continuing visual synthesis (more sustained visual attention) during the perception of subjectively less attractive paintings in artists compared to non-artists.

Keywords: neuroaesthetics, EEG, spectral power, event-related EEG synchronization/desynchronization (ERS/ERD), artists/non-artists, ecological conditions of visiting a museum, perception of paintings, subjective emotional and aesthetic evaluation, aesthetic appreciation.

УДК 612.825+612.885

ВЛИЯНИЕ "СУХОЙ" ИММЕРСИИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ УПРАВЛЕНИЯ ДЖОЙСТИКОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗРИТЕЛЬНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ ЗАДАЧИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

© 2024 г. Н. В. Миллер*, Л. Н. Зобова, А. М. Бадаква

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

*E-mail: nvmiller@mail.ru

Поступила в редакцию 12.04.2024 г.

После доработки 30.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

Проведено исследование влияния "сухой" иммерсии (СИ) на характеристики управления джойстиком при выполнении зрительно-двигательной задачи у мужчин и женщин. Показано, что в первые дни СИ происходило ухудшение выполнения зрительно-моторной задачи – увеличение временных показателей и уменьшение точности движения. К концу СИ большинство параметров возвращалось к контрольному уровню, указывая на адаптацию механизмов управления движения руки к условиям иммерсии. Однако при схожести влияния СИ на изменения параметров траекторий движения у мужчин и женщин было показано, что как в контроле, так и в СИ женщины выполняли предъявляемую зрительно-двигательную задачу быстрее и точнее за счет большего латентного времени. В первые дни СИ характеристики выполнения задачи у женщин изменялись меньше, чем у мужчин, что говорило о лучшей адаптации женщин к условиям СИ. В процессе адаптации к факторам СИ у мужчин и женщин по-разному менялась стратегия выполнения зрительно-двигательной задачи.

Ключевые слова: "сухая" иммерсия, зрительно-двигательная задача, управление движением, межполовые различия.

DOI: 10.31857/S0131164624040042 **EDN:** BTNMNI

Операторская деятельность является ведущей профессиональной деятельностью космонавтов в космическом полете (КП). В связи с этим накоплено большое количество данных, показывающих негативное влияние невесомости на механизмы управления движением, связанные с гравитационно-зависимыми сенсорными входами [1–3]. Это приводит к значительному увеличению продолжительности и снижению точности движения [4, 5]. Эти данные приводят к выводу, что стратегия управления двигательными процессами в условиях микрогравитации, по-видимому, направлена на поддержание точности движений за счет их замедления. Однако по данным других авторов [6], замедление движения рук в КП не сопровождалось уменьшением точности движений, и не было напрямую связано с дефицитом сенсомоторной координации.

Исследования магнитно-резонансной томографии (МРТ) до и после полета показывают, что длительное воздействие микрогравитации вызывает анатомические и структурные изменения в стволе головного мозга, гиппокампе и сенсомоторной

коре, особенно в моторных и вестибулярных областях коры головного мозга [7–10]. Например, в [7], было выявлено двустороннее очаговое увеличение серого вещества в медиальной первичной соматосенсорной и моторной коре, которое могло быть связано со сдвигами жидкости в головном мозге или нейропластичностью, что также может приводить к ухудшению моторного управления и значительным рискам при выполнении операторской деятельности в КП.

Исследования в КП не всегда возможны и финансово затратны, поэтому для изучения влияния факторов КП на живые организмы и разработки профилактических средств для космонавтов широко используются наземные эксперименты, моделирующие факторы КП. Иммерсионные модели [1, 11], воспроизводящие такие факторы КП как снижение статических и динамических мышечных нагрузок, перераспределение жидких сред организма, снятие опорной нагрузки с рецепторной поверхности стоп, уменьшение притока тактильной и проприоцептивной афферентации в структуры центральной нервной системы [7, 12, 13], наиболее

часто используются для изучения механизмов движения.

Ранее в исследованиях на обезьянах нами было установлено, что опорная разгрузка в условиях трехчасовой водной иммерсии не оказывает заметного влияния на функциональное состояние нейронов представительства руки в первичной моторной коре [14]. Вместе с тем такая опорная разгрузка изменяла паттерны движений курсора во время выполнения зрительно-двигательной задачи, заключающейся в его перемещении с помощью джойстика на одну из восьми мишеней, появляющихся в случайном порядке, что, по-видимому, свидетельствовало об изменении функционирования структур заднетеменной коры, участвующих в планировании и коррекции движений руки [15].

Наряду с мужчинами в КП все чаще стали принимать участие и женщины. Для обеспечения здоровья и безопасности космонавтов во время длительных КП крайне важно изучить и понять влияние межполовых различий на физиологические и психологические изменения, происходящие во время КП. Пол может оказывать влияние на сенсомоторную адаптацию, поскольку мужчины и женщины различаются по многим сенсорным системам, нейронной анатомии и функциональным реакциям. Межполовые различия были продемонстрированы во многих областях, в том числе и в моторных навыках [16]. Между мужчинами и женщинами существуют нейрофизиологические, сенсомоторные и сенсорные различия, связанные с КП. Наиболее отчетливо эти различия наблюдаются в анатомии нервной системы и функциональных реакциях. Было показано, что ортостатическая неустойчивость после КП чаще встречается у женщин, чем у мужчин, женщины чаще подвержены укачиванию, а также у женщин наблюдается большая, чем у мужчин, потеря объема плазмы, во время КП [17–19]. Однако межполовые различия в воздействии КП, в частности, при управлении движениями во время операторской деятельности в КП, недостаточно изучены, потому что отряды космонавтов и астронавтов были и пока остаются в основном мужскими.

Цель данного исследования — оценить влияние СИ на характеристики управления джойстиком при выполнении зрительно-двигательной задачи у мужчин и женщин.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 24 испытуемых: 10 мужчин (30.8 ± 4.6 лет) и 14 женщин (28.9 ± 5.1 лет). У каждого мужчины было проведено по 11 тестирований: 4 — до иммерсии (2 — за 7 дней и 2 — за 3 дня до начала СИ), 4 — во время иммерсии (в 1, 3, 4, и 6 день СИ — СИ1, СИ3, СИ4 и СИ6) и 3 — после иммерсии (через 1, 4 и 7 дней — СИ+1,

СИ+4, СИ+7). У каждой женщины было проведено по 8 тестирований: 3 — до СИ (за 7, 5 и 3 дня до начала СИ), 3 — во время СИ (СИ1, СИ3, СИ5) и 2 — после СИ (СИ+1, СИ+5). В ходе СИ исследование проводили в ванне, выемки испытателей не требовалось. Исследования до начала и после СИ проводили на кушетке. В качестве контрольных использовали последние перед СИ тестирования, поскольку первые отводились для тренировки навыка выполнения предъявляемой задачи.

Все испытуемые во время тестирования находились в горизонтальном положении, под голову подкладывали валик. На расстоянии 40 см от глаз устанавливали экран монитора с комфортным для работы наклоном. Управление курсором на экране монитора испытуемый осуществлял с помощью джойстика, закрепленного справа от экрана, при этом плечо лежало вдоль тела, а предплечье было поднято вертикально вверх. Движение осуществлялось кистью и пальцами в плоскости, перпендикулярной оси тела. Испытуемые выполняли зрительно-двигательную задачу перевода курсора (кружок диаметром 1.5 см) из центра экрана на одну из появляющихся в случайном порядке периферических мишеней. Мишень диаметром 2 см предъявляли в одном из 8 фиксированных положений, лежащих на окружности с центром, совпадающим с центром экрана. Необходимо было перевести курсор из центрального "стартового" круга диаметром 2.5 см внутрь мишени и удерживать его там 500 мс, после чего цвет мишени меняли, что означало правильное выполнение. После возвращения курсора в центр экрана начинался следующий цикл предъявления мишени. На выполнение одного цикла отводили максимально 10 с. За 15 мин тестирования испытуемый должен был выполнить не менее 200 циклов.

Координаты положения курсора регистрировали с частотой 25 Гц. По зарегистрированным записям перемещения курсора, с учетом сценария предъявления мишеней, рассчитывали временные и геометрические характеристики траекторий движения курсора.

С помощью программы, написанной в *MatLab*, вычисляли усредненные ($M \pm sd$) для каждой из 8 мишеней и для всех мишеней за сеанс тестирования параметры: длительность выполнения задачи T (время от начала предъявления периферической мишени до изменения ее цвета); "латентное" время реакции $t_{\text{лат}}$ (время от предъявления мишени до выхода курсора из центрального круга); время движения курсора по траектории $t_{\text{тр}}$ (время от выхода курсора из центрального круга до попадания его на мишень) и относительную длину траектории, как отношение длины траектории курсора к длине прямой линии от центра до касания мишени ($L_{\text{тр}}$).

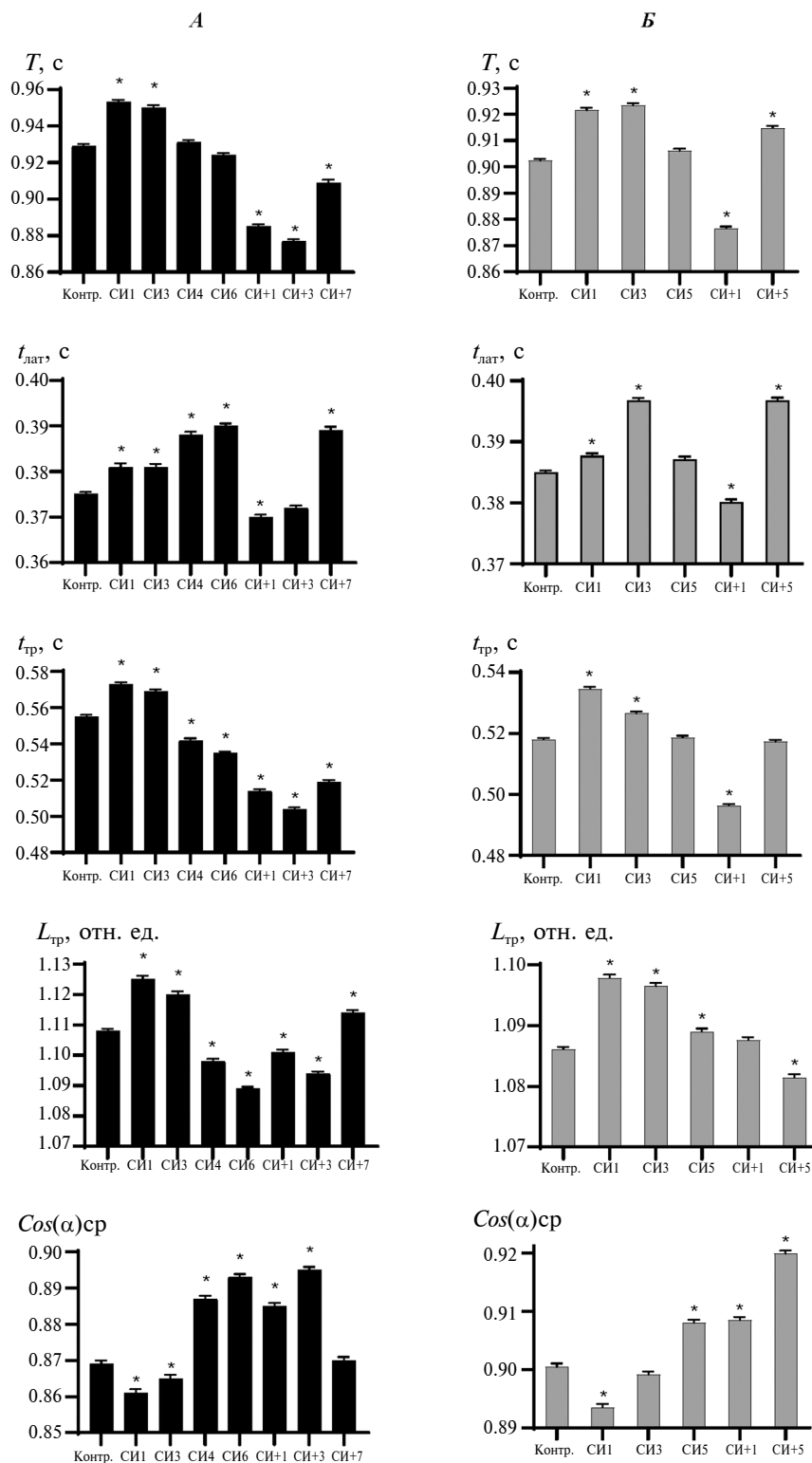


Рис. 1. Динамика усредненных ($M \pm se$) по всем мишеням за сеанс тестирования параметров траекторий движения курсора.

А — у мужчин (черные столбики), Б — у женщин (серые столбики). Звездочки — достоверные отличия от контрольных значений ($p < 0.01$).

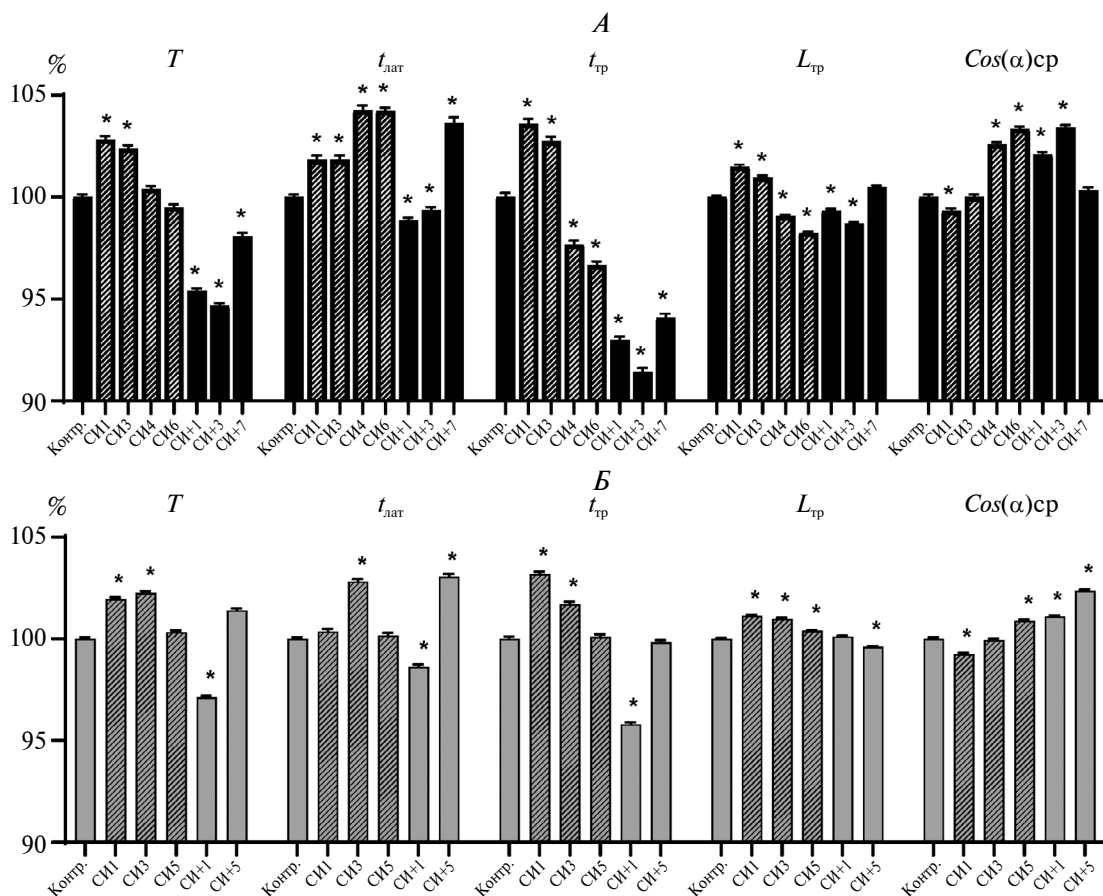


Рис. 2. Динамика индивидуально пронормированных к контрольным значениям, и затем усредненных ($M \pm se$) по группе и по всем мишеням за сеанс тестирования параметров траекторий движения курсора.

A — у мужчин (черные столбики); *B* — у женщин (серые столбики). Для удобства восприятия данные, относящиеся к СИ, выделены штриховкой. Звездочки — достоверные отличия от контрольных значений ($p < 0.01$).

Кроме того, при обработке траекторий движения курсора для характеристики точности его движения к мишени вычисляли косинус угла между текущим направлением движения курсора и текущим направлением на мишень с шагом в 40 мс. При текущем направлении движения курсора, перпендикулярном текущему направлению на мишень, значение косинуса равно нулю, а при совпадении направлений — единице, т.е. чем ближе показатель к 1, тем точнее движение курсора к мишени. Усредненное значение величины $Cos(\alpha)$ ср (усреднение за время "активной" траектории по всем мишеням за весь сеанс) можно рассматривать как интегральный показатель влияния различных областей коры мозга испытуемого на планирование и контроль движения руки при управлении курсором во время выполнения двигательной задачи.

Учитывая большие индивидуальные различия, для более адекватного анализа влияния СИ на выполнение задачи, было также проведено сравнение параметров, предварительно индивидуально

пронормированных к контрольным значениям и представленных в процентах к контрольному уровню.

Сравнение влияния СИ на параметры выполнения задачи мужчинами и женщинами проводили в 4-х точках, когда были тестирования и у мужчин, и у женщин: контроль, 1-й и 3-й дни СИ (СИ1 и СИ3) и 1-й день после завершения СИ (СИ+1).

Статистическую обработку данных проводили с применением дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони на число множественных сравнений с предварительной оценкой нормальности распределения. Достоверность отличий оценивали на уровне $p < 0.01$. Данные представлены в виде Среднее $\pm$ Стандартная ошибка ($M \pm se$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что паттерн изменения характеристик траекторий движения курсора при

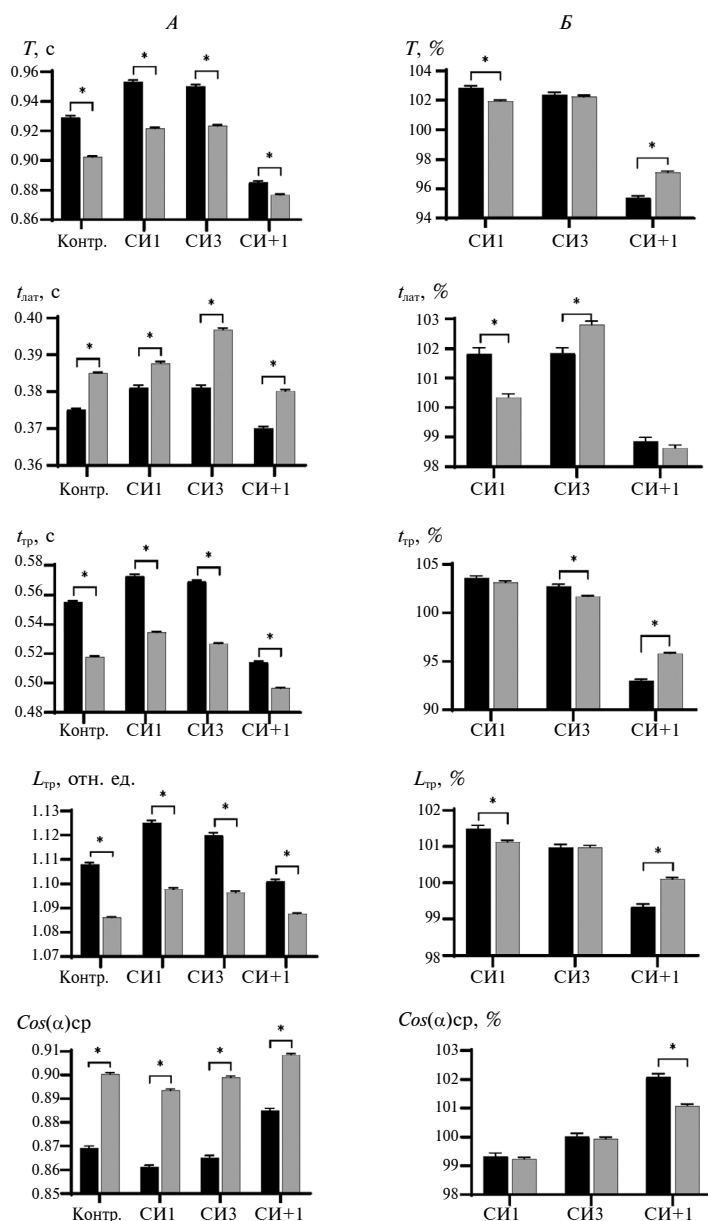


Рис. 3. Сравнение усредненных ($M \pm se$) по всем мишеням за сеанс тестирования параметров траекторий движения курсора у мужчин (черные столбики) и у женщин (серые столбики).

А — данные, представленные в измеряемых единицах. *Б* — те же данные, представленные в процентах к контрольным значениям. Звездочки — достоверные отличия значений у мужчин и женщин в дни сравнения ($p < 0.01$).

выполнении зрительно-моторной задачи у мужчин и женщин имеет много общего. На рис. 1 показана динамика усредненных ($M \pm se$) по всем мишеням за сеанс тестирования параметров траекторий движения курсора и объединенных по группам мужчин (черные столбики) и женщин (серые столбики). Как у мужчин, так и у женщин параметры изменялись, отражая ухудшение выполнения задачи в первые дни СИ (СИ1, СИ3): достоверное увеличение всех временных параметров — (T , $t_{\text{лат}}$, $t_{\text{тр}}$) и

ухудшение параметров, характеризующих точность — $L_{\text{тр}}$ и $\text{Cos}(\alpha)_{\text{ср}}$ ($p < 0.01$).

К концу СИ параметры возвращались к контрольному уровню или становились даже лучше, за исключением латентного времени у мужчин, которое продолжало увеличиваться до конца СИ. В 1-й день после завершения СИ как у мужчин, так и у женщин большинство параметров движения курсора становятся лучше контрольных. В период

восстановления после СИ наблюдались колебания параметров с тенденцией к возвращению к контрольному уровню.

Для более адекватного анализа степени влияния СИ на выполнение задачи мужчинами и женщинами значения параметров, полученные в СИ и после СИ, были предварительно индивидуально нормированы к контрольным значениям, объединены по группам и представлены в процентах относительно контроля, принимаемого за 100% ($M \pm se$) (рис. 2). Изменения параметров были более выражены у мужчин, при этом наибольшие изменения в первые дни СИ как у мужчин, так и у женщин наблюдались во временных параметрах, особенно во времени движения курсора по траектории $t_{тр}$ — увеличение относительно контрольных значений до $103.58 \pm 0.24\%$ (против $100.00 \pm 0.20\%$) у мужчин ($p < 0.01$) и до $103.17 \pm 0.13\%$ (против $100.00 \pm 0.11\%$) у женщин ($p < 0.01$) в первый день СИ. Однако к концу СИ этот параметр у женщин возвращается к контрольному уровню, а у мужчин становится достоверно меньше ($96.67 \pm 0.17\%$, $p < 0.01$). После СИ $t_{тр}$ у мужчин, и у женщин меньше, чем в контроле: у мужчин опускается до значений $91.44 \pm 0.17\%$ ($p < 0.01$), а у женщин — до $95.80 \pm 0.11\%$ ($p < 0.01$), и затем возвращается к контрольному уровню у женщин, а у мужчин стремится к нему. Латентное время ($t_{лат}$) у мужчин увеличивается до конца СИ (до $104.25 \pm 0.23\%$ против $100.00 \pm 0.12\%$; $p < 0.01$), в то время как у женщин, увеличившись на 3-й день ($102.81 \pm 0.12\%$ против $100.00 \pm 0.07\%$; $p < 0.01$), к концу СИ этот параметр не отличается от контрольного. После СИ $t_{лат}$ как у мужчин, так и у женщин также сначала достоверно уменьшается (у мужчин $98.86 \pm 0.13\%$, $p < 0.01$; у женщин $98.63 \pm 0.11\%$, $p < 0.01$), а затем вновь увеличивается, становясь достоверно больше, чем в контроле (у мужчин $103.63 \pm 0.28\%$, $p < 0.01$; у женщин $103.05 \pm 0.13\%$, $p < 0.01$). Динамика длительности выполнения задачи (T) отражает адаптацию к изменяющимся условиям за счет изменения как латентного времени, так и времени движения. В начале СИ как у мужчин, так и у женщин T достоверно увеличена (у мужчин $102.83 \pm 0.16\%$ против $100.00 \pm 0.13\%$, $p < 0.01$; у женщин $103.05 \pm 0.13\%$ против $100.00 \pm 0.07\%$, $p < 0.01$). К концу СИ и у мужчин, и у женщин T возвращается к контрольному уровню. После СИ, в период реадaptации T достоверно уменьшается (у мужчин $94.68 \pm 0.12\%$, $p < 0.01$; у женщин $97.12 \pm 0.07\%$, $p < 0.01$) и затем опять возвращается к контрольному уровню у женщин и стремится к нему у мужчин.

Изменения параметров, отражающих точность движения, не столь выражены. В первые дни СИ длина траектории ($L_{тр}$) и у мужчин, и у женщин достоверно увеличивается (у мужчин $101.48 \pm 0.06\%$ против $100.00 \pm 0.06\%$, $p < 0.01$; у женщин $101.13 \pm 0.05\%$ против $100.00 \pm 0.03\%$, $p < 0.01$), а $Cos(\alpha)_{ср}$

уменьшается (у мужчин $99.32 \pm 0.12\%$ против $100.00 \pm 0.12\%$, $p < 0.01$; у женщин $99.24 \pm 0.06\%$ против $100.00 \pm 0.06\%$, $p < 0.01$). К концу СИ у женщин $L_{тр}$ возвращается к контрольному уровню, а $Cos(\alpha)_{ср}$ становится даже больше, на 0.8%, и эти параметры продолжают улучшаться до 5-го дня после окончания СИ ($L_{тр} = 99.60 \pm 0.04\%$, $p < 0.01$; $Cos(\alpha)_{ср} = 102.37 \pm 0.06\%$, $p < 0.01$). У мужчин колебания этих параметров более выражены — после ухудшения в первые дни СИ они достоверно улучшаются к 6-му дню СИ ($L_{тр} = 98.25 \pm 0.06\%$, $p < 0.01$; $Cos(\alpha)_{ср} = 103.35 \pm 0.11\%$, $p < 0.01$), но к 7-му дню после СИ они возвращаются к контрольному уровню.

Однако, несмотря на столь одинаковый паттерн изменения характеристик движений курсора под влиянием СИ, было отмечено, что значения параметров как в контроле, так и во время и после СИ у женщин и мужчин отличаются. Количественное сравнение было проведено в 4-х точках, когда проводились тестирования и у мужчин, и у женщин — контроль, 1-й и 3-й дни СИ и 1-й день после СИ, оно подтвердило достоверность этих отличий (рис. 3, А): все исследуемые параметры во все дни сравнения у мужчин и женщин достоверно отличались ($p < 0.01$), указывая на то, что женщины в целом выполняют задачу лучше — быстрее и точнее, при том, что латентное время у них было больше. Это, возможно, свидетельствует о лучшем планировании движений у женщин.

Для количественного сравнения влияния СИ на выполнение задачи мужчинами и женщинами в эти же дни исследований (СИ1, СИ3 и СИ+1) было проведено сравнение процентных (относительно контрольных значений) изменений параметров (рис. 3, Б). В первый день СИ у мужчин наблюдается достоверно большее ухудшение 3-х параметров: T ($102.83 \pm 0.16\%$ у мужчин против $101.95 \pm 0.09\%$ у женщин, $p < 0.01$), $t_{лат}$ ($101.83 \pm 0.20\%$ у мужчин против $101.35 \pm 0.12\%$ у женщин, $p < 0.01$) и $L_{тр}$ ($101.48 \pm 0.10\%$ у мужчин против $101.13 \pm 0.05\%$ у женщин, $p < 0.01$). На третий день СИ изменение T относительно контроля у мужчин и женщин не отличается, однако при этом изменение $t_{лат}$ становится достоверно больше у женщин ($101.82 \pm 0.20\%$ у мужчин против $102.81 \pm 0.12\%$ у женщин, $p < 0.01$), а $t_{тр}$, наоборот, — достоверно больше у мужчин ($101.72 \pm 0.23\%$ у мужчин против $101.70 \pm 0.12\%$ у женщин, $p < 0.01$). При этом изменения точностных параметров у мужчин и женщин не отличаются. В первый день после завершения СИ все параметры, за исключением $t_{лат}$, у мужчин достоверно больше отличаются от контрольного уровня, чем у женщин (T : $95.41 \pm 0.12\%$ у мужчин против $97.12 \pm 0.07\%$ у женщин, $p < 0.01$; $t_{тр}$: $92.97 \pm 0.17\%$ у мужчин против $95.80 \pm 0.10\%$ у женщин, $p < 0.01$; $L_{тр}$: $99.34 \pm 0.08\%$ у мужчин против $100.11 \pm 0.04\%$ у женщин, $p < 0.01$; $Cos(\alpha)_{ср}$: $102.10 \pm 0.11\%$ у мужчин против $101.08 \pm 0.06\%$ у женщин, $p < 0.01$),

что, по-видимому, связано с большей продолжительностью СИ у мужчин.

Анализ полученных данных показал, что как у мужчин, так и у женщин в первые дни опорной разгрузки в условиях СИ происходит достоверное изменение параметров, указывающее на ухудшение выполнения зрительно-моторной задачи, — увеличение временных показателей и уменьшение точности движения. Ухудшение точности движений руки в первый день СИ было отмечено ранее [20] при исследовании характеристик циклических точностных движений руки. При выполнении быстрых движений прицеливания в КП [6, 21, 22] наблюдалось общее замедление движений, т.е. пиковые ускорения уменьшались, что приводило к увеличению времени движения, и увеличивались ошибки позиционирования. Также в КП было показано увеличение продолжительности горизонтальных движений руки при указывании на визуальные цели [21], однако точность движений в этом исследовании не изменялась. Такие же результаты были получены при исследовании в КП характеристик движения рук космонавтов к визуальным целям [6]. Исследование с применением локальной, приложенной к руке гравитационной разгрузки [4] показало значительное увеличение продолжительности движения и снижение его точности. Таким образом, наши данные, полученные в СИ, позволяют утверждать, что СИ является адекватной моделью для изучения влияния КП на характеристики управления движениями руки.

Существуют работы, показывающие различия в выполнении точностных движений у мужчин и женщин [23–25]. Вопрос о том, сохраняются ли эти различия в КП, пока не исследован. Наше исследование показало, что при сходной динамике изменений характеристик движений курсора в СИ у мужчин и женщин сохраняются групповые различия, наблюдавшиеся в контроле.

В первые дни СИ у мужчин наблюдалось более выраженное, чем у женщин, изменение временных и точностных параметров движений курсора, что говорит о меньшей адаптивности мужчин к условиям СИ и согласуется с литературными данными о лучшей приспособленности женского организма к стрессорным воздействиям [26, 27]. Однако сравнительных данных о стрессоустойчивости мужчин и женщин в КП и модельных экспериментах крайне мало [27, 28].

В процессе адаптации, к четвертому-шестому дню СИ, время выполнения задачи (T) возвращается к контрольному уровню. Однако, в отличие от женщин, у мужчин это происходит за счет изменения стратегии выполнения задачи — при увеличении латентного периода время движения курсора уменьшается.

ВЫВОДЫ

1. Исследование показало, что паттерны изменения параметров движения курсора при выполнении зрительно-двигательной задачи под влиянием СИ были схожи у мужчин и женщин. В первые дни СИ происходило достоверное изменение параметров, указывающее на ухудшение выполнения зрительно-моторной задачи, — увеличение временных показателей и уменьшение точности движения. К концу СИ значения большинства параметров возвращались к контрольному уровню, а в некоторых случаях становились даже лучше, указывая на адаптацию механизмов управления движениями руки к условиям иммерсии. В первый день после завершения СИ как у мужчин, так и у женщин значения всех параметров лучше контрольных или не отличаются от них.

2. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют утверждать, что СИ является адекватной моделью для изучения влияния КП на операторскую деятельность.

3. Однако, было показано, что при схожести влияния СИ на изменения параметров траекторий движения у мужчин и женщин как в контроле, так и в СИ, женщины выполняли предъявляемую зрительно-моторную задачу быстрее и точнее за счет большего латентного времени, что может свидетельствовать о лучшем планировании движений.

4. Влияние факторов СИ в первые дни на мужчин больше, чем на женщин, что говорит о лучшей адаптации женщин к данным условиям.

5. В процессе адаптации к условиям СИ у мужчин и женщин по-разному меняется стратегия выполнения зрительно-двигательной задачи.

Финансирование работы. Исследования проведены при поддержке РАН (№ FMFR-2024-0033).

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 Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 594 от 06.09.2021 г. и протокол № 615 от 06.06.2022 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность испытуемым, принявшим участие в исследованиях, а также всем сотрудникам Института

медико-биологических проблем РАН (Москва), обеспечивавших их проведение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козловская И.Б. Гравитация и позно-тоническая двигательная система // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2017. Т. 51. № 3. С. 5.
2. Корнилова Л.Н., Наумов И.А., Глухих Д.О. и др. Вестибулярная функция и космическая болезнь движения // *Физиология человека.* 2017. Т. 43. № 5. С. 80.
3. Carriot J., Mackrout I., Cullen K.E. Challenges to the vestibular system in space: how the brain responds and adapts to microgravity // *Front. Neural Circuits.* 2021. V. 15. P. 760313.
4. Jamšek M.J., Kunavar T., Blohm G. et al. Effects of simulated microgravity and hypergravity conditions on arm movements in normogravity // *Front. Neural Circuits.* 2021. V. 15. P. 750176.
5. Tays G.D., Hupfeld K.E., McGregor H.R. et al. The effects of long duration spaceflight on sensorimotor control and cognition // *Front. Neural Circuits.* 2021. V. 15. P. 723504.
6. Mechtcheriakov S., Berger M., Molokanova E. et al. Slowing of human arm movements during weightlessness: the role of vision // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002. V. 87. № 6. P. 576.
7. Koppelmans V., Bloomberg J., Mulavara A., Seidler R. Brain structural plasticity with spaceflight // *NPJ Microgravity.* 2016. V. 2. P. 2.
8. Van Ombergen A., Jillings S., Jeurissen B. et al. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 116. № 21. P. 10531.
9. Jillings S., Van Ombergen A., Tomilovskaya E. et al. Macro-and microstructural changes in cosmonauts' brains after long-duration spaceflight // *Sci. Adv.* 2020. V. 6. № 36. P. eaaz9488.
10. Clément G.R., Boyle R.D., George K.A. et al. Challenges to the central nervous system during human spaceflight missions to Mars // *J. Neurophysiol.* 2020. V. 123. № 5. P. 2037.
11. Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е. и др. 21-суточная "сухая" иммерсия: особенности проведения и основные итоги // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 4. С. 5.
12. Gallagher M., Arshad I., Ferre E.R. Gravity modulates behaviour control strategy // *Exp. Brain Res.* 2019. V. 237. № 4. P. 989.
13. Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1085545.
14. Бадаквa А.М., Миллер Н.В., Зобова Л.Н., Роцин В.Ю. Исследование влияния опорной разгрузки на корковые механизмы управления движениями руки в иммерсионных экспериментах на обезьянах // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2019. Т. 53. № 3. С. 33.
15. Бадаквa А.М., Миллер Н.В., Зобова Л.Н., Роцин В.Ю. Влияние водной иммерсии обезьян на активность структур заднетеменной коры, участвующих в планировании и коррекции движений рук при выполнении моторной задачи // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 3. С. 13.
16. Moreno-Briseño P., Díaz R., Campos-Romo A., Fernandez-Ruiz J. Sex-related differences in motor learning and performance // *Behav. Brain Funct.* 2010. V. 6. № 1. P. 74.
17. Reschke M.F., Cohen H.S., Cerisano J.M. et al. Effects of sex and gender on adaptation to space: neurosensory systems // *J. Womens Health.* 2014. V. 23. № 11. P. 959.
18. Mark S., Scott G.B., Donoviel D.B. et al. The impact of sex and gender on adaptation to space: executive summary // *J. Womens Health.* 2014. V. 23. № 11. P. 941.
19. D'souza S., Haghgoo N., Mankame K. et al. Safe spaceflight for women: Examining the data gap and improving design considerations // *J. Space Saf. Eng.* 2022. V. 9. № 2. P. 154.
20. Ляховецкий В.А., Зеленская И.С., Карпинская В.Ю. и др. Влияние "сухой" иммерсии на характеристики циклических точностных движений руки // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 6. С. 57.
21. Berger M., Mescheriakov S., Molokanova E. et al. Pointing arm movements in short-and long-term spaceflights // *Aviat. Space Environ. Med.* 1997. V. 68. № 9. P. 781.
22. Weber B., Proske U. Limb position sense and sensorimotor performance under conditions of weightlessness // *Life Sci. Space Res.* 2022. V. 32. P. 63.
23. Barral J., Debû B. Aiming in adults: Sex and laterality effects // *Laterality.* 2004. V. 9. № 3. P. 299.
24. Batmaz A.U., de Mathelin M., Dresch-Langley B. Seeing virtual while acting real: Visual display and strategy effects on the time and precision of eye-hand coordination // *PloS One.* 2017. V. 12. № 8. P. e0183789.
25. Liutsko L., Muiños R., Tous Ral J.M., Contreras M.J. Fine motor precision tasks: sex differences in performance with and without visual guidance across different age groups // *Behav. Sci.* 2020. V. 10. № 1. P. 36.
26. Коган Б.М., Дроздов А.З., Дмитриева Т.Б. Механизмы развития соматических и психопатологических стрессовых расстройств (половые и гендерные аспекты) // *Системная психология и социология.* 2010. Т. 1. № 1. С. 105.

27. *Goel N., Bale T.L., Epperson C.N. et al.* Effects of sex and gender on adaptation to space: behavioral health // *J. Womens Health*. 2014. V. 23. № 11. P. 975.
 28. *Schneider S., Askew C.D., Brümmer V. et al.* The effect of parabolic flight on perceived physical, motivational and psychological state in men and women: correlation with neuroendocrine stress parameters and electrocortical activity // *Stress*. 2009. V. 12. № 4. P. 336.
- REFERENCES
1. *Kozlovskaya I.B.* Gravity and the tonic postural motor system // *Human Physiology*. 2018. V. 44. № 7. P. 725.
 2. *Kornilova L.N., Naumov I.A., Glukhikh D.O. et al.* Vestibular function and space motion sickness // *Human Physiology*. 2017. V. 43. № 5. P. 557.
 3. *Carriot J., Mackrous I., Cullen K.E.* Challenges to the vestibular system in space: how the brain responds and adapts to microgravity // *Front. Neural Circuits*. 2021. V. 15. P. 760313.
 4. *Jamšek M.J., Kunavar T., Blohm G. et al.* Effects of simulated microgravity and hypergravity conditions on arm movements in normogravity // *Front. Neural Circuits*. 2021. V. 15. P. 750176.
 5. *Tays G.D., Hupfeld K.E., McGregor H.R. et al.* The effects of long duration spaceflight on sensorimotor control and cognition // *Front. Neural Circuits*. 2021. V. 15. P. 723504.
 6. *Mechtcheriakov S., Berger M., Molokanova E. et al.* Slowing of human arm movements during weightlessness: the role of vision // *Eur. J. Appl. Physiol*. 2002. V. 87. № 6. P. 576.
 7. *Koppelmans V., Bloomberg J., Mulavara A., Seidler R.* Brain structural plasticity with spaceflight // *NPJ Microgravity*. 2016. V. 2. P. 2.
 8. *Van Ombergen A., Jillings S., Jeurissen B. et al.* Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 116. № 21. P. 10531.
 9. *Jillings S., Van Ombergen A., Tomilovskaya E. et al.* Macro-and microstructural changes in cosmonauts' brains after long-duration spaceflight // *Sci. Adv*. 2020. V. 6. № 36. P. eaaz9488.
 10. *Clément G.R., Boyle R.D., George K.A. et al.* Challenges to the central nervous system during human spaceflight missions to Mars // *J. Neurophysiol*. 2020. V. 123. № 5. P. 2037.
 11. *Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Amirova L.E. et al.* [21-day Dry Immersion: design and primary results] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2020. V. 54. № 4. P. 5.
 12. *Gallagher M., Arshad I., Ferre E.R.* Gravity modulates behaviour control strategy // *Exp. Brain Res*. 2019. V. 237. № 4. P. 989.
 13. *Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al.* Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // *Front. Physiol*. 2023. V. 14. P. 1085545.
 14. *Badakva A.M., Miller N.V., Zobova L.N., Roschin V.Y.* Study of the effect of support unloading on cortical control mechanisms of hand movements in immersion experiments on monkeys // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2019. V. 53. № 3. P. 33.
 15. *Badakva A.M., Miller N.V., Zobova L.N., Roschin V.Y.* Influence of Water immersion of monkeys on the activity of posterior parietal cortex structures involved in planning and correcting hand movements in performing a motor task // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 3. P. 254.
 16. *Moreno-Briseño P., Díaz R., Campos-Romo A., Fernandez-Ruiz J.* Sex-related differences in motor learning and performance // *Behav. Brain Funct.* 2010. V. 6. № 1. P. 74.
 17. *Reschke M.F., Cohen H.S., Cerisano J.M. et al.* Effects of sex and gender on adaptation to space: neurosensory systems // *J. Womens Health*. 2014. V. 23. № 11. P. 959.
 18. *Mark S., Scott G.B., Donoviel D.B. et al.* The impact of sex and gender on adaptation to space: executive summary // *J. Womens Health*. 2014. V. 23. № 11. P. 941.
 19. *D'souza S., Haghighi N., Mankame K. et al.* Safe spaceflight for women: Examining the data gap and improving design considerations // *J. Space Saf. Eng.* 2022. V. 9. № 2. P. 154.
 20. *Lyakhovetskii V.A., Zelenskaya I.S., Karpinskaya V.Yu. et al.* Influence of dry immersion on the characteristics of cyclic precise hand movements // *Human Physiology*. 2022. V. 48. № 6. P. 680.
 21. *Berger M., Mescheriakov S., Molokanova E. et al.* Pointing arm movements in short-and long-term spaceflights // *Aviat. Space Environ. Med.* 1997. V. 68. № 9. P. 781.
 22. *Weber B., Proske U.* Limb position sense and sensorimotor performance under conditions of weightlessness // *Life Sci. Space Res.* 2022. V. 32. P. 63.
 23. *Barral J., Debû B.* Aiming in adults: Sex and laterality effects // *Laterality*. 2004. V. 9. № 3. P. 299.
 24. *Batmaz A.U., de Mathelin M., Dresch-Langley B.* Seeing virtual while acting real: Visual display and strategy effects on the time and precision of eye-hand coordination // *PloS One*. 2017. V. 12. № 8. P. e0183789.
 25. *Liutsko L., Muiños R., Tous Ral J.M., Contreras M.J.* Fine motor precision tasks: sex differences in performance with and without visual guidance across different age groups // *Behav. Sci.* 2020. V. 10. № 1. P. 36.

26. Kogan B.M., Drozdov A.Z., Dmitrieva T.V. [Mechanisms of development of somatic and psychopathological stress disorders (sexual and gender aspects)] // Systems Psychology and Sociology. 2010. V. 1. № 1. P. 105.
27. Goel N., Bale T.L., Epperson C.N. et al. Effects of sex and gender on adaptation to space: behavioral health // J. Womens Health. 2014. V. 23. № 11. P. 975.
28. Schneider S., Askew C.D., Brümmer V. et al. The effect of parabolic flight on perceived physical, motivational and psychological state in men and women: correlation with neuroendocrine stress parameters and electrocortical activity // Stress. 2009. V. 12. № 4. P. 336.

The Effect of Dry Immersion on the Characteristics of Joystick Control during the Performance of a Visual-Motor Task in Men and Women

N. V. Miller^{*}, L. N. Zobova, A. M. Badakva[†]

Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia

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

A study of the effect of Dry Immersion (DI) on the characteristics of joystick control during a visual-motor task in men and women was conducted. It is shown that in the first days of DI there is a deterioration in the performance of the visual-motor task — an increase in time indicators and a decrease in movement accuracy. By the end of DI, most of the parameters returned to the control level indicating the adaptation of the hand movement control mechanisms to immersion conditions. However, despite the similarity of the effect of DI on changes in the parameters of movement trajectories in men and women, it was shown that both in control and in DI, women performed the presented visual-motor task faster and more accurately due to a longer latency time. In the early days of DI, the characteristics of task performance in women changed less than in men, which indicated a better adaptation of women to the conditions of DI. In the process of adaptation to DI factors, men and women had different strategies for performing visual-motor tasks.

Keywords: Dry Immersion, visual-motor task, motor control, gender differences.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТАКТИВАЦИОННОГО ЭФФЕКТА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОМОЩИ СПЕКТРАЛЬНЫХ И НЕЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОЙ ЭЛЕКТРОМИОГРАММЫ

© 2024 г. А. Ю. Мейгал*, А. Е. Пескова, А. С. Склярова, Л. И. Герасимова-Мейгал

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

*E-mail: meigal@petrsu.ru

Поступила в редакцию 02.04.2024 г.

После доработки 02.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

Постактивационный эффект (ПАЭ) представляет собой особый вид непроизвольного мышечного тонуса (тонический автоматизм), который генерируется в "тоногенных" структурах мозга, предположительно, без задействования механизмов "сенсорной копии" и "моторной команды". В связи с этим, сигнал электромиограммы (ЭМГ) ПАЭ может иметь более простую временную структуру по сравнению с индуцирующей ПАЭ произвольной активностью. Цель данной работы — охарактеризовать временную структуру и сложность интерференционной ЭМГ (иЭМГ) дельтовидной и двуглавой мышцы плеча человека при помощи фрактальной (D) и корреляционной размерности (D_c). Установлено, что в дельтовидных мышцах величина D составила 1.78–1.81 как во время ПАЭ, так и произвольного усилия ($p > 0.05$). D_c варьировала в пределах 4.0–4.2 и также не различалась между ПАЭ и произвольным усилием, хотя средняя частота спектра иЭМГ во время ПАЭ была на 15–16 Гц ($p < 0.05$) выше по сравнению с произвольным усилием. В двуглавых мышцах плеча величина D составила 1.8 во время ПАЭ и 1.68 во время произвольного усилия ($p < 0.05$), а D_c не различалась (4–4.8). Таким образом, несмотря на предполагаемое различие в центральной организации ПАЭ и произвольного усилия, временная структура их иЭМГ не различалась, что указывает на то, что изометрическое произвольное усилие и непроизвольный тонус в виде ПАЭ имеют общий принцип генерации сигнала иЭМГ. Вместе с тем различие в частоте спектра иЭМГ свидетельствует об особенностях организации ПАЭ и произвольного сокращения на уровне мотонейронного пула.

Ключевые слова: постактивационный эффект, произвольное изометрическое сокращение, интерференционная электромиограмма, фрактальная размерность, корреляционная размерность, средняя частота спектра.

DOI: 10.31857/S0131164624040053 **EDN:** BTMRXZ

Постактивационный эффект (ПАЭ), также называемый "*Kohnstammeffekt*" или "феномен Конштамма", представляет собой непроизвольное сокращение скелетной мышцы, наступающее в ней после изометрического сокращения продолжительностью 30–60 с [1–4]. Визуально ПАЭ, например, в дельтовидных мышцах, выглядит как непроизвольное отведение рук в стороны после произвольного сокращения [1–6]. Помимо автоматизма, характерной особенностью ПАЭ является ощущение "пассивности" движения, а также "необычайной легкости" и чувства «всплывания» рук [4, 5]. В работе С. Duclos et al. [7] постулируется наличие "тоногенного" центра ПАЭ, включающего теменную и соматосенсорную кору полушарий мозга и

мозжечок. Отмечается выраженная двусторонняя симметричность ПАЭ в одноименных мышцах [8]. Возможно, ПАЭ и другие постактивационные эффекты выступают в качестве механизма "уравновешивания" активности обеих сторон тела и устранения асимметрии мышечного тонуса, т.е. "калибровки" и "перекалибровки" позы в условиях часто неравномерного сенсорного проприоцептивного притока от мышц [7, 9].

В работах J. De Havas et al. [2, 3] приводятся аргументы в пользу того, что ПАЭ генерируется без участия "моторной команды" и, возможно, без формирования "сенсорной копии", в ретикулярной формации ствола мозга области в так называемом "Конштамм-генераторе". В связи с этим

сигнал электромиограммы (ЭМГ) во время ПАЭ вполне может быть "менее сложным" по своей временной структуре, так как ПАЭ генерируется без помощи структур, ответственных за планирование движения. Соответственно, корреляционная размерность сигнала (D_c), которая характеризует количество независимых генераторов сигнала [10], для ПАЭ должна принимать меньшие значения по сравнению с интерференционной ЭМГ (иЭМГ) произвольной активности мышцы.

Средняя частота спектра иЭМГ дельтовидной мышцы при ПАЭ примерно на 10 Гц выше, чем во время предшествующего изометрического произвольного сокращения мышцы [6], а паттерн иЭМГ во время ПАЭ часто выглядит "насыщенным" перегибами (турнами) и мелкими пиками. В этой связи можно предположить, что фрактальная размерность (D) иЭМГ во время ПАЭ может быть выше по сравнению с ЭМГ во время произвольной активности, так как фрактальная размерность характеризует плотность заполнения площади самоподобными (на разных уровнях) элементами линии сигнала ("пористость" сигнала) [11]. Возможно, во время ПАЭ меньшей является и корреляционная энтропия (K_2), которая характеризует, насколько близко проходят (коррелируют) друг к другу траектории сигнала в фазовом пространстве [12]. С другой стороны, во время ПАЭ импульсация двигательных единиц (ДЕ) на 2—3 имп./с меньше, чем при такой же по силе произвольной активности [13]. Меньшая частота импульсации ДЕ обычно сопровождается и меньшей частотой спектра иЭМГ [14], что, однако, нехарактерно для ПАЭ [6]. В связи с этим можно предположить, что нелинейные характеристики сигнала иЭМГ во время ПАЭ и произвольной активности могут существенно различаться. Точнее — сигнал поверхностной ЭМГ во время ПАЭ может обладать более высокой фрактальной размерностью, но при этом более низкой корреляционной размерностью, чем индуцирующая произвольная активность мышцы.

Имеются свидетельства того, что у многих здоровых испытуемых ПАЭ проявляется в виде нескольких «волн», т.е. после окончания первого (основного) периода появляется новый период ПАЭ [4, 6, 8, 15]. Также после первого периода ПАЭ часто наблюдается более длительный период ПАЭ, что может соответствовать феномену "ближнего" и "отдаленного" ПАЭ, продемонстрированному в работе В.С. Гурфинкеля и др. [4]. Характеристики иЭМГ "ближнего" и "отдаленного" ПАЭ могут различаться.

Цель настоящей работы — сравнить нелинейные параметры иЭМГ (фрактальная и корреляционная размерность), а также среднюю частоту спектра во время произвольного изометрического усилия и ПАЭ дельтовидных мышц и двуглавых мышц плеча молодых здоровых испытуемых. Также предметом

исследования являлись внешние проявления ПАЭ — длительность и количество волн ПАЭ и сравнение характеристик иЭМГ "ближнего" и "отдаленного" ПАЭ этих мышц.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 54 испытуемых — практически здоровых молодых людей обо-его пола (мужчин — 20, женщин — 34), в возрасте 19–22 лет, средний рост женщин 164 ± 4.7 см, мужчин 179 ± 4 см, средний вес женщин 56 ± 6.4 кг, мужчин 67 ± 13.5 кг. ПАЭ в дельтовидных мышцах исследовали у 43 испытуемых, в двуглавых мышцах — у 13.

Постактивационный эффект дельтовидных мышц вызывали при помощи изометрического сокращения, вызванного отведением рук от туловища против препятствия — неподвижных вертикальных железных стоек (расстояние между стойками 95 см). Испытуемый отводил руки в стороны в течение 60 с, упираясь в стойки тыльной стороной кистей [2–4]. Угол в плечевых суставах составлял примерно 40° в зависимости от роста испытуемого. Сила сокращения должна была составлять чуть больше половины от максимальной силы (примерно 60%), чтобы избежать быстрого утомления. Также, произвольное усилие на уровне 60% максимальной силы и длительностью не менее 60 с является пороговым для вызывания устойчивого ПАЭ дельтовидной мышцы [16]. Необходимый уровень произвольного усилия определяли исходно по амплитуде максимальной иЭМГ. Если во время произвольной активности амплитуда увеличивалась или уменьшалась, испытуемого просили скорректировать усилие. В большинстве исследований добивались примерно одинаковой амплитуды ЭМГ в течение всего периода произвольной активности. По истечении 60 с испытуемые по команде инструктора расслабляли дельтовидные мышцы и делали шаг вперед, чтобы стойки не мешали отведению рук. После этого появлялся ПАЭ в виде отведения рук в стороны, что отражалось появлением электрической активности на записи иЭМГ. Первый (и обычно единственный) период ПАЭ отождествляли с "ближним" ПАЭ [4], все остальные, более поздние периоды — с "отдаленным" ПАЭ. Измеряли длительность "ближнего" и «отдаленных» (вторых периодов) ПАЭ по отдельности. Также измеряли общую продолжительность ПАЭ в случае, когда периодов ПАЭ была два и более.

ПАЭ в двуглавых мышцах вызывали изометрическим сгибанием в локтевом суставе (угол в суставе 90°) против препятствия (горизонтальной неподвижной рамы). По окончании произвольного сокращения испытуемый делал шаг назад и опускал руки. После этого ПАЭ появлялся в виде непроизвольного сгибания в локтевом суставе.

Постактивационный эффект всегда исследовали в освещенной комнате с открытыми глазами, так как открывание и закрывание глаз может вызывать включение и выключение ПАЭ в мышцах-антагонистах [9].

Электромиография. Для регистрации интерференционной ЭМГ (иЭМГ) использовали поверхностные одноразовые самоклеящиеся гелевые хлорсеребряные электроды *M-00-S* (*Ambu*®, *Blue Sensors-M*, Дания). Кожу в месте прикрепления электрода обрабатывали марлевым тампоном, смоченным 70-процентным раствором этилового спирта для обезжиривания и зачистки верхнего рогового слоя кожи с целью улучшения контакта с кожей и проведения сигнала от мышц. Электроды располагали "край-к-краю" (расстояние между центрами 32 мм), вдоль хода мышечных волокон, над средней порцией дельтовидной мышцы, билатерально. Заземляющий электрод укрепляли на левом запястье. Усиление ЭМГ-сигнала проводили с помощью электромиографа "Нейро-МВП-8" (ООО "Нейрософт", Россия). Полоса пропускания частот составляла 5–1000 Гц, частота отсчетов АЦП 20000 Гц. Сетевой фильтр не включали, в комнате были выключены все электрические приборы, а сам электромиограф во время исследования был запитан от собственного аккумулятора для исключения сетевых помех. Для анализа отбирали только записи, в которых не было признаков сетевой наводки (50 Гц) и колебания изолинии. Наличие сетевой наводки определяли по характерному пику на частоте 50 Гц и кратных частотах (100, 150 Гц и т.д.) на спектрограмме в программном обеспечении самого электромиографа.

Параметры иЭМГ. Сигнал иЭМГ преобразовывали отдельно для каждого из двух каналов в текстовый файл (*.txt) в виде числовых рядов и после этого загружали в программу *FRACTAN* 4.4 © (Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино) [17]. Уже в программе *FRACTAN* выбирали при помощи маркера стационарные отрезки ЭМГ длиной 100000 отсчетов (5 с). Образцы иЭМГ брали в конце произвольной активности и в начале ПАЭ, но после первоначального роста амплитуды иЭМГ, связанного с подъемом рук (рис. 1, 2). Таким образом, эффект утомления должен был быть примерно одинаковым для обоих видов мышечной активности — произвольной и непроизвольной (ПАЭ). Далее в этой программе производился расчет фрактальной (D) и корреляционной размерности (D_c). Среднюю частоту спектра (MNF , Гц) рассчитывали в программной среде самого электромиографа. Длительность ПАЭ определяли вручную при помощи маркера на экране электромиографа по моменту начала и окончания электрической активности на записи иЭМГ.

Статистика. Сравнение параметров иЭМГ во время произвольной индуцирующей мышечной

активности и ПАЭ проводили при помощи статистического пакета *SPSS 21.0 Statistics* (*SPSS, IBM Company*, США) отдельно для правой и левой стороны при помощи непараметрического теста для множественных сравнений Фридмана с поправкой *post hoc* Кейлса–Ньюмана ($p < 0.05$, при сравнении произвольной активности, ближнего и отдаленного ПАЭ) или теста для парных связанных сравнений Уилкоксона ($p < 0.05$, при сравнении произвольной активности и ПАЭ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАЭ дельтовидной мышцы проявился у 39 из 44 испытуемых (88.6%) в виде непроизвольного отведения рук и появления иЭМГ. Паттерн ПАЭ был представлен в основном однократным отведением рук ("ближним" ПАЭ) одинаковой длительности в обеих руках, от 30 с до 1–2 мин (рис. 1).

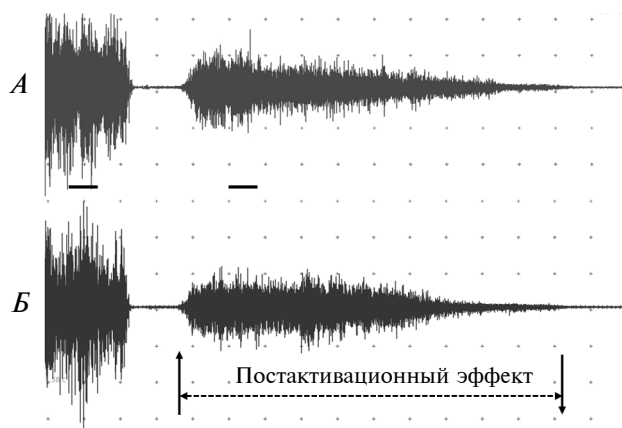


Рис. 1. Пример постактивационного эффекта (ПАЭ) правой (А) и левой (Б) дельтовидных мышц. ПАЭ начался спустя 7 с после окончания произвольной активности и продолжался синхронно в обеих мышцах в течение 57 с. Калибровка времени 5 с, амплитуды электромиограммы (ЭМГ) 500 мкВ. Горизонтальные линии показывают место отбора пробы интерференционной ЭМГ для анализа (5 с).



Рис. 2. Пример постактивационного эффекта (ПАЭ) правой двуглавой мышцы плеча. ПАЭ начался спустя 5 с после окончания произвольной активности и продолжался в течение 71 с. Калибровка времени 5 с, амплитуды электромиограммы 500 мкВ.

У нескольких испытуемых ПАЭ ($n = 3$) длился более 3 мин. У 12 из 39 испытуемых (30.8%) ПАЭ был представлен от 2–3 ($n = 9$, 20.5%) до 5–8 ($n = 3$, 7.6%) периодов отведения рук, последовательно возникающих один за другим (рис. 3). Второй и последующие периоды можно отождествить с "отдаленным" ПАЭ. "Ближний" ПАЭ длился в среднем 45 с. С учетом длительности всех периодов волн длительность ПАЭ составила 44–107 с (табл. 1). Примеры сигнала иЭМГ во время произвольной активности, "ближнего" и "отдаленного" ПАЭ дельтовидной мышцы представлены на рис. 3.

Средняя частота спектра иЭМГ обеих дельтовидных мышц составила примерно 67 Гц во время индуцирующей произвольной активности и 81–83 Гц во время ПАЭ в случае, если периодов ПАЭ было несколько, то "ближнего" ПАЭ. Большая частота событий на иЭМГ во время ПАЭ определялась даже визуально (рис. 4).

Таким образом, средняя частота иЭМГ была на 15–16 Гц больше во время ПАЭ, чем во время произвольной активности ($p < 0.01$) в обеих дельтовидных мышц (табл. 1). Нелинейные параметры иЭМГ произвольной активности и ПАЭ правой и левой дельтовидной мышцы не различались (табл. 1). Фрактальная размерность составила примерно 1.8, корреляционная размерность – примерно 4. Нелинейные параметры иЭМГ "отдаленного" ПАЭ (вторых волн ПАЭ) показали большее отличие от произвольной активности, однако и оно не достигало статистической значимости (табл. 1).

В двуглавой мышце плеча ПАЭ проявился у 10 испытуемых из 13 (77%) только в виде одного периода ("ближнего" ПАЭ) (рис. 3). Амплитуда иЭМГ

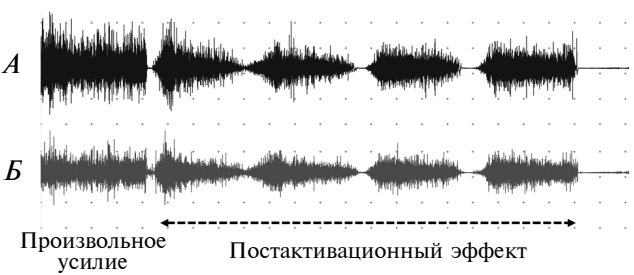


Рис. 3. Пример постактивационного эффекта (ПАЭ) дельтовидных мышц (*A* – правая сторона, *B* – левая сторона) с несколькими "волнами" активности. Первая волна считалась "ближним" ПАЭ, остальные – «отдаленным» ПАЭ. Калибровка времени 5 с, амплитуды ЭМГ 500 мкВ.

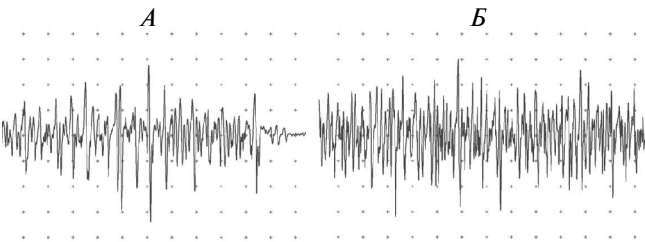


Рис. 4. Примеры сигнала интерференционной электромиограммы (иЭМГ) во время произвольного усилия (*A*) и постактивационного эффекта (ПАЭ) (*B*) правой дельтовидной мышцы. Для произвольного усилия средняя частота спектра составила 56.5 Гц, для ПАЭ – 68.2 Гц. Калибровка времени 100 мс, амплитуды ЭМГ 250 мкВ.

Таблица 1. Параметры сигнала интерференционной электромиограммы (иЭМГ) дельтовидных мышц во время произвольной активности и постактивационного эффекта (ПАЭ) (Медиана, 25–75%)

Параметр иЭМГ	Произвольная активность ($n = 39$)	"Ближний" ПАЭ ($n = 39$)	"Отдаленный" ПАЭ ($n = 12$)
Правая рука			
<i>MNF</i> (Гц)	66.7 (57.6–74.8)	82.9 (69.6–93.4)**	72.9 (56.5–81.2)
<i>D</i>	1.806 (1.715–1.825)	1.804 (1.747–1.841)	1.75 (1.708–1.795)
<i>D_c</i>	4.04 (3.61–4.41)	4.15 (3.68–4.43)	4.01 (3.69–4.30)
Длительность (с)	-	45 (28.5–91)	69.5 (44–100.5)
Левая рука			
<i>MNF</i> (Гц)	67.0 (57.8–72.6)	81.6 (73.4–90.0)**	73.2 (59.3–78.9)
<i>D</i>	1.784 (1.703–1.826)	1.783 (1.707–1.825)	1.764 (1.585–1.815)
<i>D_c</i>	4.35 (3.95–4.62)	4.30 (3.83–4.59)	3.67 (3.48–4.43)

Примечание: ** – $p < 0.01$ по отношению к произвольной активности.

и длительность ПАЭ двуглавых мышц были заметно меньше по сравнению с дельтовидной мышцей (рис. 2). Средняя частота спектра иЭМГ двуглавых мышц плеча во время ПАЭ не отличались от произвольной активности, хотя была выражена тенденция к ее увеличению во время ПАЭ, тогда как фрактальная размерность иЭМГ была значимо меньше во время ПАЭ (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Научная гипотеза данной работы предполагала, что нелинейные параметры иЭМГ во время ПАЭ могут отличаться от таковых во время произвольного изометрического сокращения в этой же мышце. Предполагалось, что во время ПАЭ сигнал иЭМГ является менее "сложным" по своей временной организации по сравнению с произвольной активностью, так как в его генерации участвует меньше структур головного мозга. Поэтому ожидалось, что значения корреляционной размерности сигнала иЭМГ будут ниже именно во время ПАЭ по сравнению с произвольным усилием. Более высокая частота иЭМГ во время ПАЭ, обнаруженная ранее [6], могла проявить себя в виде более высокой фрактальной размерности сигнала иЭМГ.

Установлено, что средняя частота спектра иЭМГ дельтовидных мышц во время ПАЭ больше по сравнению с произвольным изометрическим усилием. Это различие достигало большой величины — в среднем 16 Гц, что подтверждает ранее полученный результат [6]. Вместе с тем ни фрактальная, ни корреляционная размерность иЭМГ дельтовидной мышцы во время ПАЭ и произвольной активности не различались. Таким образом, сигнал иЭМГ во время ПАЭ дельтовидных мышц характеризуется более высокой частотой спектра, но одинаковой с произвольным сокращением сложностью временной структуры сигнала. Это

противоречит исходной гипотезе и требует объяснения. Определенной противоречивостью обладает и повышенная частота иЭМГ во время ПАЭ, так как имеются факторы, которые потенциально могут уменьшить частоту спектра, например более низкая частота импульсации ДЕ во время ПАЭ [13].

Действительно, чем меньше частота импульсации ДЕ, тем меньше должна быть и средняя частота спектра иЭМГ [14]. Это хорошо иллюстрируется на примере мышечного утомления, когда снижение частоты ДЕ (феномен "*muscle wisdom*" вследствие метаболических изменений в самой мышце — т.н. "метабоорефлекса") коррелирует с уменьшением частоты иЭМГ [18]. Частота спектра иЭМГ зависит также и от степени синхронизации ДЕ — чем она выше, тем меньше частота спектра иЭМГ [19]. Поскольку частота импульсации ДЕ во время ПАЭ снижена [13], более высокая частота спектра иЭМГ во время ПАЭ может быть связана со снижением степени синхронизации ДЕ. Вместе с тем неразличимость сигнала иЭМГ произвольной активности и во время ПАЭ по величине корреляционной размерности не подтверждает это утверждение, так как рекуррентности сигнала и, вероятно, корреляционная размерность иЭМГ уменьшаются при увеличении синхронизации импульсации ДЕ [20].

Частота иЭМГ также зависит от типа ДЕ и параметров потенциала действия ДЕ. Потенциалы действия "медленных" ДЕ малы в сравнении с большими ("быстрыми") ДЕ, и поэтому интерференция потенциалов действия медленных ДЕ может привести к появлению большего количества событий ("турнов") в сигнале иЭМГ и, соответственно, увеличению средней частоты спектра иЭМГ. Подобное явление характерно для иЭМГ, например, при миогенных изменениях нейромышечной системы (миопатиях), когда сигнал иЭМГ становится

Таблица 2. Параметры сигнала интерференционной электромиограммы (иЭМГ) двуглавых мышц плеча во время произвольной активности и постактивационного эффекта (ПАЭ) (Медиана, 25–75%)

Параметр иЭМГ	Произвольная активность ($n = 15$)	ПАЭ ($n = 15$)
Правая рука		
<i>MNF</i> (Гц)	71.3 (63.8–76.9)	77.3 (55.7–104.7)
<i>D</i>	1.820 (1.802–1.833)	1.684 (1.566–1.734)**
<i>D_c</i>	4.19 (3.97–4.51)	4.47 (3.62–5.57)
Длительность (с)	—	38 (27.5–56)
Левая рука		
<i>MNF</i> (Гц)	63.7 (59.9–70.8)	73.8 (52.1–114)
<i>D</i>	1.802 (1.763–1.826)	1.618 (1.51–1.769)*
<i>D_c</i>	4.03 (3.82–4.55)	4.80 (3.91–5.19)

Примечание: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ по отношению к произвольной активности.

низкоамплитудным, но более частым вследствие сниженной амплитуды и полифазности потенциалов действия ДЕ, вызванной гибелью части мышечных волокон [21]. Соответственно, при нейрогенной патологии нервно-мышечной системы появляются большие потенциалы "гигантских" ДЕ при гибели мотонейронов, что приводит к уменьшению числа "турнов" на иЭМГ и росту ее амплитуды [22]. Исходя из этого, можно предположить, что во время ПАЭ активны только самые медленные ДЕ, с наименьшим потенциалом действия, которые чаще сна иЭМГ создают такие структуры как "турны" (повороты амплитудой более 100 мкВ) и импульсируют с малой степенью синхронизации. В целом, это соответствует паттерну организации мотонейронного пула во время позднего мышечно-го тонуса [23].

Отсутствие различий нелинейных параметров (фрактальной размерности и корреляционной размерности) иЭМГ между произвольной активностью и ПАЭ дельтовидной мышцы, возможно, свидетельствует о том, что временная структура активности мотонейронного пула во время этих двух видов активности принципиально между собой не различается. Соответственно, различие сигнала иЭМГ в виде существенно большей частоты спектра иЭМГ во время ПАЭ может быть связано только с типом двигательных единиц, участвующих в организации активности мышцы. Паттерн иЭМГ во время ПАЭ с точки зрения временной структуры представляет собой точно такой же паттерн, что и во время произвольной активности, но, возможно, несколько "сжатый" ("уплотненный" во времени) (рис. 4). иЭМГ "отдаленного" ПАЭ (вторых волн ПАЭ) характеризовалась более низкой частотой спектра и несколько сниженной фрактальной размерностью, что однако не достигало значимых отличий от "ближнего" ПАЭ и произвольной активности. Таким образом, более "отдаленный" ПАЭ является, по сути, таким же постактивационным эффектом, что и "ближний" ПАЭ.

Что касается величины нелинейных параметров, то для иЭМГ дельтовидной мышцы в настоящей работе были характерны значения примерно 1.8 для фрактальной размерности и 4.0–4.5 для корреляционной размерности, что косвенно указывает на количество управляющих этим сигналом дифференциальных уравнений (нервных центров) [10]. Это характеризует временную структуру сигнала иЭМГ как множество, богатое мелкими самоподобными элементами и поэтому стремящееся заполнить площадь. В большинстве работ, в которых использована фрактальная размерность как характеристика сигнала иЭМГ, значения фрактальной размерности были несколько меньше — примерно 1.6 [24–26], что может быть связано с тем, что в данных исследованиях были применены более узкие полосы пропускания (фильтрации) сигнала

иЭМГ и меньшая частота оцифровки сигнала. В двуглавой мышце плеча фрактальная размерность во время ПАЭ составила в среднем 1.65, что было статистически значимо ниже по сравнению с произвольной активностью. Это можно объяснить участием меньшего числа ДЕ в формировании общей картины иЭМГ, что было видно по низкой амплитуде иЭМГ во время ПАЭ двуглавой мышцы плеча.

Время ПАЭ в исследованных мышцах правой и левой стороны практически не различалось (за исключением одного случая, когда ПАЭ в правой двуглавой мышце закончился на несколько секунд позже, чем в левой). Это подтверждает ранее продемонстрированную синхронность ПАЭ одноименных мышц обеих сторон, совпадение фаз усиления и ослабления [13].

Ограничения и перспективы. Несколько факторов могли повлиять на результаты настоящей работы. Прежде всего, на спектральные характеристики иЭМГ во время ПАЭ могло повлиять утомление дельтовидных мышц, так как произвольное сокращение на уровне примерно половины максимального усилия в течение одной минуты вызывает мышечное утомление. Соответственно, ПАЭ развивался на фоне уже имеющегося утомления. Более того, сам ПАЭ вызывал дополнительное утомление. Мы минимизировали влияния фактора утомления тем, что для анализа иЭМГ брали близко расположенные отрезки иЭМГ (окончание произвольного усилия и начало ПАЭ). Тем не менее полностью избежать этого фактора невозможно, особенно при анализе "отдаленного" ПАЭ. В будущих исследованиях фактор утомления можно устранить при помощи "эффекта переключения" (нелокального эффекта) [4], когда ПАЭ при помощи изменения положения конечности, головы или тела появляется в ранее не активированной мышце, например в одноименной мышце противоположной стороны тела, или в проксимальной мышце при произвольном усилии в дистальной мышце. Во-вторых, в настоящем исследовании не было зарегистрировано явных "отдаленных" ПАЭ. Вместо этого были проанализированы скорее повторные периоды "ближнего" ПАЭ. В-третьих, в будущих исследованиях можно применить другие виды извлечения нелинейных характеристик иЭМГ, например рекуррентный анализ, позволяющий более определенно судить о степени синхронизации внутри сигнала иЭМГ ("скрытых" ритмах иЭМГ) [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пилотное исследование нелинейных параметров иЭМГ во время ПАЭ у человека показало, что в дельтовидной мышце временная структура и сложность сигнала иЭМГ принципиально не отличается от сигнала иЭМГ

произвольного усилия, хотя средняя частота спектра во время ПАЭ была статистически значимо и намного больше по сравнению с произвольным усилием. В двуглавой мышце плеча величина фрактальной размерности, в отличие от дельтовидной мышцы, во время ПАЭ была статистически значимо меньше по сравнению с произвольным усилием, что может быть связано с меньшей амплитудой иЭМГ во время ПАЭ и, соответственно, участием меньшего количества двигательных единиц в формировании ПАЭ.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 25-24-00301).

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 Этическим комитетом Министерства здравоохранения Республики Карелия и Петрозаводского государственного университета (Петрозаводск), протокол № 38 от 10.03.2023 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.

Вклад авторов в публикацию. А.Ю. Мейгал — создание концепции, руководство исследованиями, планирование и проведение исследований, статистический анализ, подготовка рукописи. А.Е. Пескова — проведение исследований, извлечение первичных данных, подготовка рукописи. А.С. Складорова — проведение исследований, извлечение первичных данных, контроль состояния испытуемых. Л.И. Герасимова-Мейгал — планирование и проведение исследований, статистический анализ, подготовка рукописи и рисунков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kohnstamm O.* Demonstration einer katatonieartigen Erscheinung beim Gesunden (Katatonusuersuch) // *Neurol. Central.* 1915. V. 34. P. 290.
2. *De Havas J., Ghosh A., Gomi H., Haggard P.* Sensorimotor organization of a sustained involuntary movement // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 185.
3. *De Havas J., Gomi H., Haggard P.* Experimental investigations of control principles of involuntary movement: a comprehensive review of the Kohnstamm phenomenon // *Exp. Brain Res.* 2017. V. 235. № 7. P. 1953.
4. *Гурфинкель В.С., Левик Ю.С., Лебедев М.А.* Ближние и отдаленные постактивационные эффекты в двигательной системе человека // *Нейрофизиология.* 1989. Т. 21. № 3. С. 343.
5. *Ухтомский А.А.* Особый вид тонических реакций в конечностях человека. Собрание сочинений. Л.: Изд-во Ленингр. гос. ордена Ленина ун-та, 1962. Т. 6. С. 43.
6. *Мейгал А.Ю., Письменный К.Н.* Влияние общего согревания и охлаждения организма на постактивационный эффект в мышцах верхних конечностей // *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 1. С. 60.
7. *Duclos C., Roll R., Kavounoudias A., Roll J.P.* Cerebral correlates of the "Kohnstamm phenomenon": an fMRI study // *Neuroimage.* 2007. V. 34. № 2. P. 774.
8. *Craske B., Craske J.D.* Oscillator mechanisms in the human motor system: investigating their properties using the aftercontraction effect // *J. Mot. Behav.* 1986. V. 18. № 2. P. 117.
9. *Gilhodes J.C., Gurfinkel V.S., Roll J.P.* Role of Ia muscle spindle afferents in post-contraction and post-vibration motor effect genesis // *Neurosci. Lett.* 1992. V. 135. № 2. P. 247.
10. *Boon M.Y., Henry B.I., Suttle C.M., Dain S.J.* The correlation dimension: a useful objective measure of the transient visual evoked potential? // *J. Vis.* 2008. V. 8. № 1. doi 10.1167/8.1.6
11. *Gitter J.A., Czerniecki M.J.* Fractal analysis of the electromyographic interference pattern // *J. Neurosci. Methods.* 1995. V. 58. № 1–2. P. 103.
12. *Cui X., Gu S.-J., Cao J. et al.* Correlation entropy and the Kosterlitz–Thouless transition // *J. Phys. A: Math. Theor.* 2007. V. 40. № 45. P. 13523.
13. *Kozhina G.V., Person R.S., Popov K.E. et al.* Motor unit discharge during muscular after-contraction // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 1996. V. 6. № 3. P. 169.
14. *Farina D., Merletti R., Enoka R.M.* The extraction of neural strategies from the surface EMG: An update // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 117. № 11. P. 1215.
15. *Мейгал А.Ю., Герасимова-Мейгал Л.И., Пескова А.Е.* Постактивационный эффект дельтовидной мышцы здорового молодого человека после краткосрочной "сухой" иммерсии // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 3. С. 52.
16. *Brice T., McDonagh M.* Abduction of the humerus by postural aftercontractions in man: effects of force and duration of previous voluntary contractions // *J. Physiol. (London).* 2001. V. 536. P. 214.
17. *Мейгал А.Ю., Зарипова Ю.Р.* Влияние возраста после зачатия на характеристики интерференционной электромиограммы у новорожденных детей // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 3. С. 61.
18. *Gandevia S.C.* Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue // *Physiol. Rev.* 2001. V. 81. № 4. P. 1725.

19. Ikegawa S., Shinohara M., Fukunaga T. et al. Nonlinear time-course of lumbar muscle fatigue using recurrence quantifications // *Biol. Cybern.* 2000. V. 82. № 5. P. 373.
20. Del Santo F., Gelli F., Mazzocchio R., Rossi A. Recurrence quantification analysis of surface EMG detects changes in motor unit synchronization induced by recurrent inhibition // *Exp. Brain Res.* 2007. V. 178. № 3. P. 308.
21. Fuglsang-Frederiksen A. The utility of interference pattern analysis // *Muscle Nerve.* 2000. V. 23. № 1. P. 18.
22. Fuglsang-Frederiksen A., Dahl K., Lo Monaco M. Electrical muscle activity during a gradual increase in force in patients with neuromuscular diseases // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984. V. 57. № 4. P. 320.
23. Mochizuki G., Ivanova T.D., Garland S.J. Synchronization of motor units in human soleus muscle during standing postural tasks // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94. № 1. P. 62.
24. Mesin L., Cescon C., Gazzoni M. et al. A bi-dimensional index for the selective assessment of myoelectric manifestations of peripheral and central muscle fatigue // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2009. V. 19. № 5. P. 851.
25. Beretta-Piccoli M., D'Antona G., Barbero M. et al. Evaluation of central and peripheral fatigue in the quadriceps using fractal dimension and conduction velocity in young females // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 4. P. e0123921.
26. Beretta-Piccoli M., Boccia G., Ponti T. et al. Relationship between isometric muscle force and fractal dimension of surface electromyogram // *Biomed Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 5373846.
6. Meigal A.Yu., Pis'mennyi K.N. The influence of whole body heating and cooling on the aftercontraction effect in the upper limb muscles // *Human Physiology.* 2009. V. 35. № 1. P. 51.
7. Duclos C., Roll R., Kavounoudias A., Roll J.P. Cerebral correlates of the "Kohnstamm phenomenon": an fMRI study // *Neuroimage.* 2007. V. 34. № 2. P. 774.
8. Craske B., Craske J.D. Oscillator mechanisms in the human motor system: investigating their properties using the aftercontraction effect // *J. Mot. Behav.* 1986. V. 18. № 2. P. 117.
9. Gilhodes J.C., Gurfinkel V.S., Roll J.P. Role of Ia muscle spindle afferents in post-contraction and post-vibration motor effect genesis // *Neurosci. Lett.* 1992. V. 135. № 2. P. 247.
10. Boon M.Y., Henry B.I., Suttle C.M., Dain S.J. The correlation dimension: a useful objective measure of the transient visual evoked potential? // *J. Vis.* 2008. V. 8. № 1. doi: 10.1167/8.1.6
11. Gitter J.A., Czemiecki M.J. Fractal analysis of the electromyographic interference pattern // *J. Neurosci. Methods.* 1995. V. 58. № 1–2. P. 103.
12. Cui X., Gu S.-J., Cao J. et al. Correlation entropy and the Kosterlitz–Thouless transition // *J. Phys. A: Math. Theor.* 2007. V. 40. № 45. P. 13523.
13. Kozhina G.V., Person R.S., Popov K.E. et al. Motor unit discharge during muscular after-contraction // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 1996. V. 6. № 3. P. 169.
14. Farina D., Merletti R., Enoka R.M. The extraction of neural strategies from the surface EMG: An update // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 117. № 11. P. 1215.
15. Meigal A.Yu., Gerasimova-Meigal L.I., Peskova A.E. Postactivation effect in the deltoid muscle of healthy young subjects after a short-term "dry" immersion // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 3. P. 289.
16. Brice T., McDonagh M. Abduction of the humerus by postural aftercontractions in man: effects of force and duration of previous voluntary contractions // *J. Physiol. (London).* 2001. V. 536. P. 214.
17. Meigal A.Yu., Zaripova Yu.R. Influence of postconceptual age on the electromyographic characteristics in newborns // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 3. P. 278.
18. Gandevia S.C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue // *Physiol. Rev.* 2001. V. 81. № 4. P. 1725.
19. Ikegawa S., Shinohara M., Fukunaga T. et al. Nonlinear time-course of lumbar muscle fatigue using recurrence quantifications // *Biol. Cybern.* 2000. V. 82. № 5. P. 373.
20. Del Santo F., Gelli F., Mazzocchio R., Rossi A. Recurrence quantification analysis of surface EMG detects changes in motor unit synchronization induced by recurrent inhibition // *Exp. Brain Res.* 2007. V. 178. № 3. P. 308.

REFERENCES

1. Kohnstamm O. Demonstration einer katatonieartigen Erscheinung beim Gesunden (Katatonusuersuch) // *Neurol. Central.* 1915. V. 34. P. 290.
2. De Havas J., Ghosh A., Gomi H., Haggard P. Sensorimotor organization of a sustained involuntary movement // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 185.
3. De Havas J., Gomi H., Haggard P. Experimental investigations of control principles of involuntary movement: a comprehensive review of the Kohnstamm phenomenon // *Exp. Brain Res.* 2017. V. 235. № 7. P. 1953.
4. Gurfinkel V.S., Levik Y.S., Lebedev M.A. [Immediate and remote postactivation effects in the human motor system] // *Neurophysiology.* 1989. V. 21. № 3. P. 343.
5. Ukhtomskii A.A. [A special type of tonic reactions in human limbs]. Collection of works. Leningrad: Publishing House of LSU, 1962. V. 6. P. 43.

21. *Fuglsang-Frederiksen A.* The utility of interference pattern analysis // *Muscle Nerve*. 2000. V. 23. № 1. P. 18.
22. *Fuglsang-Frederiksen A., Dahl K., Lo Monaco M.* Electrical muscle activity during a gradual increase in force in patients with neuromuscular diseases // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984. V. 57. № 4. P. 320.
23. *Mochizuki G., Ivanova T.D., Garland S.J.* Synchronization of motor units in human soleus muscle during standing postural tasks // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94. № 1. P. 62.
24. *Mesin L., Cescon C., Gazzoni M. et al.* A bi-dimensional index for the selective assessment of myoelectric manifestations of peripheral and central muscle fatigue // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2009. V. 19. № 5. P. 851.
25. *Beretta-Piccoli M., D'Antona G., Barbero M. et al.* Evaluation of central and peripheral fatigue in the quadriceps using fractal dimension and conduction velocity in young females // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 4. P. e0123921.
26. *Beretta-Piccoli M., Boccia G., Ponti T. et al.* Relationship between isometric muscle force and fractal dimension of surface electromyogram // *Biomed Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 5373846.

Characteristics of Human Postactivation Effect of Skeletal Muscles Using Spectral and Non-Linear Parameters of the Surface Electromyogram

A. Yu. Meigal*, A. E. Peskova, A. S. Sklyarova, L. I. Gerasimova-Meigal

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

*E-mail: meigal@petrsu.ru

Postactivation effect (PAE, postactivation phenomenon) is a specific type of involuntary muscle tone (tonic automatism) which is generated in the “tonogenic” structures of the brain, presumably without the “sensory copy” and “motor command” mechanisms. In this regard, the electromyogram (EMG) signal of PAE may have a simpler temporal signal structure compared to PAE-inducing voluntary activity. The purpose of this work is to characterize the temporal structure and complexity of surface EMG (sEMG) of the human deltoid and biceps brachii muscles using fractal (D) and correlation dimensions (D_c). It was found that in deltoid muscles the value of D was 1.78–1.81 both during PAE and voluntary effort ($p > 0.05$). D_c (approximately 4.0–4.2) also did not differ between PAE and voluntary effort, although the average frequency of the sEMG spectrum during PAE was 15–16 Hz ($p < 0.05$) higher compared to voluntary effort. In biceps brachii muscles, the D value was 1.8 during PAE and 1.62 during voluntary effort ($p < 0.05$). D_c values did not differ between PAE and voluntary contraction (4–4.8). Thus, despite the supposed difference in the central organization of PAE and voluntary effort, the temporal structure of their sEMG did not differ, indicating that isometric voluntary effort and involuntary tone in the form of PAE share a common principle of sEMG signal generation. At the same time, the differences in the frequency of the sEMG spectrum indicate that the organization of sEMG signal during PAE is specific on the level of the motoneuron pool.

Keywords: postactivation effect, voluntary isometric contraction, interference electromyogram, fractal dimension, correlation dimension, spectral mean frequency.

УДК: 577.24, 612.66, 612.67

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СНИЖЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ВОЗРАСТА НА БИОГЕНЕЗ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. Н. С. Курочкина^{1,*}, Е. М. Леднев¹, М. А. Орлова¹, М. А. Виговский², В. Г. Згода³, Н. Е. Вавилов³, Т. Ф. Вепхвадзе¹, П. А. Махновский¹, О. А. Григорьева², Я. Р. Бородай², В. В. Филиппов², М. Ю. Высоких^{1,4}, А. Ю. Ефименко², Д. В. Попов¹

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

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия

⁴Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: nadia_sk@mail.ru

Поступила в редакцию 10.12.2023 г.

После доработки 29.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

Гипокинезия и старение вызывают выраженные нарушения функциональных возможностей и механических свойств скелетных мышц, а также ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ). Цель исследования – изучить влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на биогенез ВКМ в скелетной мышце. Для количественного масс-спектрометрического протеомного анализа и РНК-секвенирования были взяты биопсические пробы из *m. vastus lateralis* у 15 молодых здоровых добровольцев, 8 молодых и 37 пожилых пациентов с многолетним первичным остеоартрозом коленного/тазобедренного сустава – модель для изучения эффектов хронического снижения двигательной активности мышц. Было детектировано 1022 мРНК и 101 белок ВКМ и ассоциированных с ВКМ белков (матрисом). Было выявлено специфическое для пожилых и молодых пациентов (относительно молодых здоровых людей) увеличение экспрессии двух десятков высокопредставленных белков матрикса; при этом изменения экспрессии мРНК, кодирующих регуляторы матрикса (энзиматические регуляторы и секретируемые белки) были похожи. Сопоставление с предыдущими протеомными и транскриптомными данными показало, что описанные изменения матрикса заметно отличались от изменений, вызванных аэробной физической тренировкой у молодых здоровых людей, в частности, по экспрессии доминирующих белков ВКМ и особенно по экспрессии мРНК энзиматических регуляторов ВКМ и секретируемых белков. Сопоставление профилей изменений экспрессии этих регуляторных генов может быть полезно для поиска фармакологических мишеней для профилактики неблагоприятных изменений/активации биогенеза ВКМ при различных патологических состояниях/физической тренировке.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, матрисом, старение, гипокинезия, транскриптом, протеом.

DOI: 10.31857/S0131164624040063 **EDN:** VTJTHU

Внеклеточный матрикс (ВКМ) составляет до 10% массы скелетных мышц [1, 2] и играет ключевую роль в передаче усилия с сократительного аппарата скелетной мышцы на сухожилия и кости, сохранении целостности интенсивно сокращающихся/растягивающихся мышечных волокон, регуляции ремоделирования и регенерации поврежденной мышцы.

Возрастное снижение функциональных возможностей и массы скелетных мышц – это один из ключевых признаков старения. У пожилых людей наблюдается снижение окислительных возможностей скелетных мышц, их чувствительности к инсулину, а также работоспособности (выносливости) и силы, что негативно влияет на качество жизни [3–5]. Нужно отметить, что на фоне снижения

массы мышц происходят выраженные и комплексные изменения в их механических свойствах. Так, в состоянии покоя у пожилых людей наблюдается увеличение жесткости мышечно-сухожильного комплекса, происходящее за счет роста жесткости фасции (эпимизия) и на фоне снижения жесткости сухожилия [6]. Единичные работы обнаружили возрастное увеличение жесткости перимизия и эндомизия (внутримышечная жесткость) у человека [7] и мышцы [8], что может быть связано с увеличением содержания конечных продуктов гликирования [9] и/или концентрации белков ВКМ. У человека возрастное увеличение концентрации внутримышечного коллагена (включающего преимущественно коллаген 1 и 3 [2]) было отмечено в большинстве [7, 10–12], но не во всех исследованиях [13]. Необходимо отметить, что, несмотря на многолетнее изучение эффектов старения, данные о возраст-зависимом изменении экспрессии множества других генов, кодирующих белки мышечного ВКМ, представлены фрагментарно [14]. В частности, несколько работ изучали возрастные изменения протеома скелетной мышцы (*m. vastus lateralis*) человека [11, 15, 16], однако целенаправленное исследование белков ВКМ было выполнено только для мышцы (*m. soleus*) мыши [17].

Возрастные изменения мышечного ВКМ связаны с комплексным влиянием старения, хронического снижения двигательной активности, воспаления и других факторов. В настоящем исследовании изучали влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на биогебез ВКМ в биопсических пробах *m. vastus lateralis* (т.е. эндомизий и перимизий). Для этого мы проанализировали протеомные и транскриптомные данные из предыдущего исследования [16] и сопоставили изменения экспрессии генов, кодирующих белки матрисома (около 300 белков ВКМ и 750 ассоциированных с ним белков), в *m. vastus lateralis* у 1) молодых людей с многолетним первичным остеоартрозом коленного/тазобедренного сустава относительно молодых здоровых людей и 2) пожилых людей с таким же диагнозом относительно молодого здорового контроля (комплексное влияние старения и хронического снижения двигательной активности). Первичный остеоартроз широко используется как модель для изучения влияния хронического снижения двигательной активности на мышцу бедра [18–21]. Список белков матрисома (коллагены, неколлагеновые гликопротеины, протеогликаны, а также ВКМ-аффилированные белки и секретлируемые факторы) был взят из базы данных *MatrisomeDB* [22]. Помимо этого, полученные результаты были сопоставлены с изменениями матрисома *m. vastus lateralis* молодых здоровых людей, вызванными 2-месячной аэробной тренировкой на велоэргометре и описанными ранее в работе [23].

МЕТОДИКА

Организация исследования. Как было описано нами в работе [16], в исследовании принимали участие 15 молодых здоровых добровольцев (УН; средний возраст и межквартильный разброс 35 [28–38] лет, М : Ж = 13 : 2), 37 пожилых (ОР; 72 [69–77] года, М : Ж = 5:32) и 8 молодых (УР; 39 [37–42] лет, М : Ж = 7 : 1) пациентов с многолетним симптоматическим первичным остеоартрозом коленного/тазобедренного сустава. Уровень физических возможностей добровольцев оценивали по опроснику SF-12 [24].

Биопсия мышечной ткани. Пробы мышечной ткани из *m. vastus lateralis* были взяты утром натощак (через 10–12 ч после последнего приема пищи). У молодых здоровых добровольцев биопсию проводили под местной анестезией (2 мл 2% лидокаина) с использованием модифицированной иглы Бергстрема с аспирацией; у пациентов – инцизионным методом во время операции по замене коленного/тазобедренного сустава. Все образцы помещали в буфер *Custodiol* (*Dr. Franz Köhler Chemie GmbH*, Германия) и обрабатывали через 10–15 мин после биопсии: удаляли видимые фрагменты соединительной и жировой ткани, замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –80°C.

РНК-секвенирование и обработка данных. Пробо-подготовка и анализ данных описаны нами в работе [16]. Кратко, замороженные образцы мышечной ткани (~15 мг) лизировали в буфере *ExtractRNA* (*Evrogen*, Россия) с использованием механического гомогенизатора, суммарную РНК выделяли с помощью колонок с селективной сорбцией на кремниевой мембране (*RNeasy Mini Kit*, *Qiagen*, Германия). Концентрацию и целостность РНК оценивали с помощью флуориметрии (*Qubit 4*, *ThermoScientific*, США) и капиллярного электрофореза (*TapeStation*, *Agilent*, Германия) соответственно. Для приготовления библиотек использовали РНК с целостностью (индекс RIN) > 7. Цепь-специфичные библиотеки готовили с помощью набора *NEBNext Ultra II Directional RNA Library Preparation kit* (*NEB*, США) и секвенировали (75 нуклеотидов, с одного конца) со средней глубиной 66 млн прочтений на образец на секвенаторе *NextSeq 550* (*Illumina*, США). Исходные данные секвенирования доступны в репозитории *NCBI GEO*: GSE242202.

Качество секвенирования оценивали с помощью инструмента *FastQC* (версия 0.11.5). Прочтения низкого качества и адаптерные последовательности были удалены (инструмент *Timmomatic*, версия 0.36), затем прочтения были выровнены на первичную сборку генома GRCh38.p13. Уникальные выровненные прочтения подсчитывали для известных экзонов каждого гена с использованием пакета *Rsubread* (среда *R*) и аннотации *Ensembl* (*GRCh38.101*). Изменение экспрессии генов

оценивали методом *DESeq2* (анализ непарных образцов с поправкой Бенджамини-Хохберга). Гены, изменившие экспрессию, определяли как белок кодирующие гены (а также полиморфные псевдогены и транслируемые псевдогены) с $p_{adj} < 0.01$, изменением экспрессии $> 25\%$ и уровнем экспрессии > 1 TPM (транскриптов на миллион, инструмент *kallisto* v0.46.2).

Протеомный анализ и обработка данных. Пробоподготовка и анализ данных описаны нами в работе [16]. Кратко, замороженные образцы мышечной ткани (~10 мг) гомогенизировали в 140 мкл лизирующего буфера (5% додецилсульфат натрия, 0.1 М Трис и 0.1 М дитиотреитол pH 7.6), затем кипятили (95°C, 5 мин) и обрабатывали фокусированным ультразвуком (сонификатор *ME220*, *Covaris*, США). Алкилирование (20 mM йодацетамид, 15 мин) и гидролиз белка (2 ч при 47°C, трипсин и Lys-C, 1 : 15 и 1 : 30 соответственно, *Promega*, США) проводили на колонке *S-Trap* (*ProtiFi*, США). Пептиды (20 мкг) высушивали, ресуспендировали (100 mM бикарбонат триэтиламмония), метили изобарическими метками (*TMT 10-plex* или *16-plex*, *Thermo Scientific*, США) и затем объединяли.

Смесь меченых пептидов разделяли на 24 фракции по гидрофобности в основных условиях (ВЭЖХ *Agilent 1200* (*Agilent*, США)), затем фракции объединяли (1 и 13 и т.д. для получения 12 фракций). Каждую фракцию трижды анализировали с помощью ВЭЖХ *Ultimate 3000 RSLC nano system* (*Thermo Scientific*) и масс-спектрометра *Q Exactive HF-X* (*Thermo Scientific*) с использованием наноэлектроспрея в режиме положительной ионизации.

Поиск и идентификацию пептидов и белков проводили с использованием платформы *MaxQuant* (2.1.4.0; *Max Planck Institute of Biochemistry*) при настройках по умолчанию. Дальнейший анализ был проведен с использованием платформы *Perseus* (1.6.5; *Max Planck Institute of Biochemistry*). После фильтрации (удаления потенциальных контаминантов, обратных пептидов, пептидов, идентифицированных только по сайту) для дальнейшего анализа были отобраны белки, идентифицированные по > 1 пептиду (уникальный + “*razor*”) и присутствующие в $> 70\%$ образцов. Белки, изменившие экспрессию, определяли, используя однофакторный дисперсионный анализ с $q < 0.05$ (значение p с поправкой Бенджамини-Хохберга) и *post hoc* анализ (тест Тьюки; $p < 0.05$).

Определение генов ВКМ. Все детектированные нами мРНК/белки сопоставляли с базой данных *MatrisomeDB* [22], содержащей информацию о белках ВКМ: 44 коллагена, 195 неколлагенных гликопротеинов и 35 протеогликанов; а также о ВКМ-ассоциированных белках: 238 энзиматических регуляторов, 171 ВКМ-аффилированный белок и 344 секретируемых факторов.

Для генов, изменивших экспрессию, выявляли белки, потенциально взаимодействующие друг с другом. Сеть белок-белковых взаимодействий была построена с помощью базы данных *String* 12.0 (учитывали экспериментальные данные, литературные источники и базы данных) с использованием метода кластеризации *MCL*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на физиологические показатели. В работе [16] мы показали, что хроническое снижение двигательной активности у пожилых (*OP* vs *YN*) и молодых людей (*YP* vs *YN*) снижает их физические возможности, и нарушает структуру мышечных волокон на продольном срезе (диаметр и форма волокон, смещение ядер от периферии волокна, инфильтрация иммунными клетками и увеличение расстояния между волокнами) (табл. 1). Помимо этого, у пожилых пациентов наблюдалось выраженное (в 2 раза) снижение размеров мышц бедра.

Влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на экспрессию генов матрисома. В отличие от РНК-секвенирования, количественный панорамный масс-спектрометрический анализ позволяет детектировать только часть протеома (преимущественно наиболее высокопредставленные белки). Было детектировано ~10900 мРНК и 1899 белков (<https://doi.org/10.5281/zenodo.11386966>); среди них к ВКМ относилось 1022 и 101 соответственно (табл. 2). У пожилых пациентов относительно молодых здоровых добровольцев изменили (в основном увеличили) экспрессию 212 мРНК ($p_{adj} < 0.01$) и 20 белков ($p_{adj} < 0.05$) матрисома (табл. 2). Среди них к коллагенам относилось 2 белка и 18 мРНК, к гликопротеинам — 7 белков и 57 мРНК (3 мРНК снизили экспрессию), к протеогликанам — 2 белка и 12 мРНК, к энзиматическим регуляторам — 2 белка и 48 мРНК (16 мРНК снизили экспрессию), к секретируемым факторам — 2 белка и 49 мРНК (10 мРНК снизили экспрессию), а к ВКМ-аффилированным — 5 белков и 28 мРНК (4 мРНК снизили экспрессию). У молодых пациентов, относительно здорового контроля, 165 мРНК и 30 белков изменили (преимущественно увеличили) экспрессию (табл. 2), при этом эти изменения отличались от изменений, описанных ранее (круговые диаграммы на рис. 1). Из них к коллагенам относилось 11 мРНК, к гликопротеинам — 10 белков и 50 мРНК (2 мРНК снизили экспрессию), к протеогликанам — 7 мРНК, к энзиматическим регуляторам — 16 белков и 35 мРНК (3 мРНК снизили экспрессию), к секретируемым факторам — 2 белка и 40 мРНК (6 мРНК снизили экспрессию), а к ВКМ-аффилированным — 2 белка и 22 мРНК (6 мРНК снизили экспрессию).

В обеих группах пациентов повысилась экспрессия мРНК, кодирующих доминирующие белки ВКМ: коллаген 1 (*COL1A1*, *COL1A2* в группе *OP* и *COL1A2* в группе *YP*), коллаген 4 (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* у *OP* и *COL4A1*, *COL4A2* у *YP*) и 6 (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* в обеих группах) (рис. 1, *A*). Однако эти изменения не привели к изменениям в концентрации их белковых продуктов. В обеих группах пациентов было отмечено увеличение концентрации основных компонентов базальной мембраны – различные субъединицы ламинина (LAMs), а в группе *OP* – содержание *COL4A2* (рис. 1, *B*).

Масс-спектрометрический протеомный анализ плохо подходит для детекции низкопредставленных

мышечных белков [25], среди которых присутствуют регуляторы биогенеза ВКМ: различные цитокины, ростовые факторы, металлопротеиназы и их ингибиторы. Поэтому большой интерес представляют данные по экспрессии мРНК, кодирующих эти белки. Возрастные изменения (*OP* vs. *YH*) в экспрессии этих мРНК оказались схожи с изменениями, возникающими при хроническом снижении двигательной активности (*YP* vs. *YH*) (рис. 2). При этом у молодых пациентов был отмечен ряд отличий, например повышение экспрессии *IL6* (один из ключевых воспалительных цитокинов) и *MSTN* (негативный регулятор мышечной массы).

Таблица 1. Влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на размеры мышц бедра и нарушения структуры мышечных волокон *m. vastus lateralis*

Показатель	Молодые здоровые (<i>YH</i>)	Молодые пациенты (<i>YP</i>)	Пожилые пациенты (<i>OP</i>)
Возраст, лет	35 [28–38]	39 [37–42]	72 [69–77] ^{1***}
Индекс массы тела, кг/м ²	23.4 [21.8–24.3]	25.8 [25.7–29.8]	30 [27–33.6] ^{***}
Субъективная оценка физических возможностей (опросник <i>SF-12</i>), баллы	56.25 [53.8–57.64]	26.83 [20.5–29.7] [*]	22.95 [19.5–26.99] ^{***}
Площадь поперечного сечения мышц бедра, см ² /кг массы тела	1.96 [1.91–2.17]	1.6 [1.4–1.66]	1.23 [1.1–1.34] ^{***}
Доля добровольцев с нарушениями структуры мышечных волокон различной выраженности (нет/среднее/сильное)	0.875/0.125/0	0.22/0.44/0.33	0.09/0.73/0.18

Примечание: представлены медиана и межквартильный разброс. * и *** – изменения относительно *YH* при $p < 0.05$ и < 0.001 соответственно.

Таблица 2. Количество детектированных и изменивших концентрацию мРНК ($p_{adj} < 0.01$) и белков ($p_{adj} < 0.05$) в *m. vastus lateralis* у молодых (*YP*) и пожилых (*OP*) пациентов относительно молодого здорового контроля (*YH*)

Категория белков Matrisome	Количество белков в Matrisome	Детекти- ровано мРНК	Детекти- ровано белков	<i>OP</i> vs <i>YH</i> / <i>YP</i> vs <i>YH</i>			
				мРНК, увеличившие содержание	мРНК, снизившие содержание	Белки, увеличившие содержание	Белки, снизившие содержание
Коллагены	44	44	12	18/11	-/-	2/-	-/-
Гликопротеины	195	194	29	54/48	3/2	7/10	-/-
Протеогликаны	35	35	7	12/7	-/-	2/-	-/-
Регуляторы	238	238	30	32/32	16/3	2/16	-/-
Секретируемые факторы	344	342	8	39/34	10/6	2/2	-/-
ВКМ-аффили- рованные	171	169	15	24/16	4/6	5/2	-/-
Всего	1027	1022	101	179/148	33/17	20/30	-/-

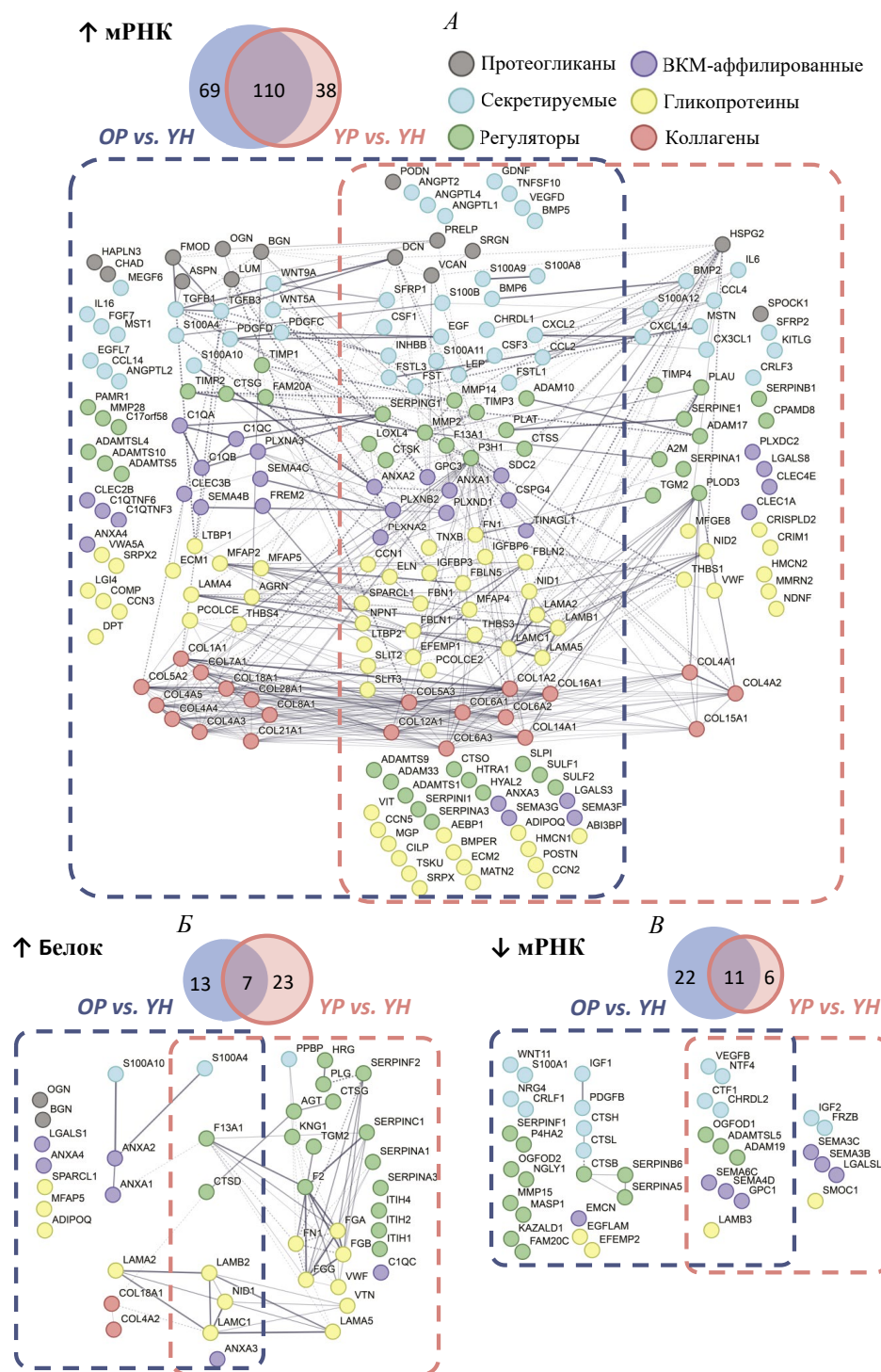


Рис. 1. Хроническое снижение двигательной активности у пожилых людей (*OP vs YH*) и молодых людей (*YP vs YH*) вызывают частично пересекающиеся между собой изменения в экспрессии мРНК ($p_{adj} < 0.01$) и белков ($p_{adj} < 0.05$) матрикса в *m. vastus lateralis*.

Количество общих и уникальных мРНК (А) и белков (Б) показано на пересекающихся и непересекающихся областях диаграмм. Линиями показаны потенциальные белок-белковые взаимодействия; толщина линий пропорциональна релевантности взаимодействия.

Сопоставление изменений, вызванных возрастом и снижением двигательной активности, с эффектами аэробной тренировки. Ранее мы показали, что 2-месячная аэробная тренировка на велоэргометре (т.е. без ударных нагрузок) выраженно активирует биогенез ВКМ: повышает концентрацию основных белков внутримышечного ВКМ (коллагены 1, 3, 4 и 6), экспрессию их мРНК, а также генов-регуляторов биогенеза ВКМ [23] (рис. 3, А, Б). Оказалось, что изменения в профиле экспрессии регуляторов биогенеза ВКМ выраженно отличаются от изменений, вызванных возрастом и снижением двигательной активности. Большинство мРНК цитокинов (*CCL18*, *CXCL9*), ростовых факторов (*IGF1*, *IGF2*, *PDGFB*, *HGF*, *PGF*, *MDK*) (рис. 2, А), ферментов, ремоделирующих ВКМ (изоформы лизилоксидазы (*LOX*), матриксные металлопротеиназы, белки семейства ADAM-протеиназы и ADAMTS-подобных белков, пролил-гидроксилазы *P4HA3* и *P3H3* и другие ферменты и их ингибиторы) (рис. 2, Б) повысили экспрессию после тренировки, но не изменили или даже снизили экспрессию у молодых и пожилых пациентов. При этом были найдены гены секретируемых факторов (*ANGPT2*, *INHBB*, *CCL2*, *S100A11*, *TNFSF10*) и регуляторов ВКМ (протеиназы *SULF2*, *SERPIN1*, *P3H1*, *ADAMTS9*,

HTRA1, катепсины *CTSK*, *CTSO*, металлопротеиназы *MMP2*, *MMP14*), сопоставленно изменяющие экспрессию после тренировки и у пациентов обеих групп (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании мы впервые оценили влияние хронического снижения двигательной активности и возраста на экспрессию мРНК и белков внеклеточного матрикса в скелетной мышце человека и сопоставили эти изменения с изменениями, вызванными 2-месячной аэробной тренировкой. Оказалось, что с возрастом (комплексное влияние старения и хронического снижения двигательной активности) в биопсических пробах *m. vastus lateralis* увеличивается содержание высокопредставленных белков матрикса (рис. 1, Б), что согласуется с возрастными изменениями матрикса в целой *m. soleus* мышцы [17]. Так, в обоих исследованиях было обнаружено увеличение содержания одной из субъединиц коллагена 4 (*COL4A2*) и 18 (*COL18A1*), ламинина *LAMA2*, кальций-связывающих белков семейства *S100* (*S100A4* и *S100A10*) и ряда аннексинов (*ANXA1*, -2, -3, -4), относящихся к ВКМ-аффилированным белкам. При этом не

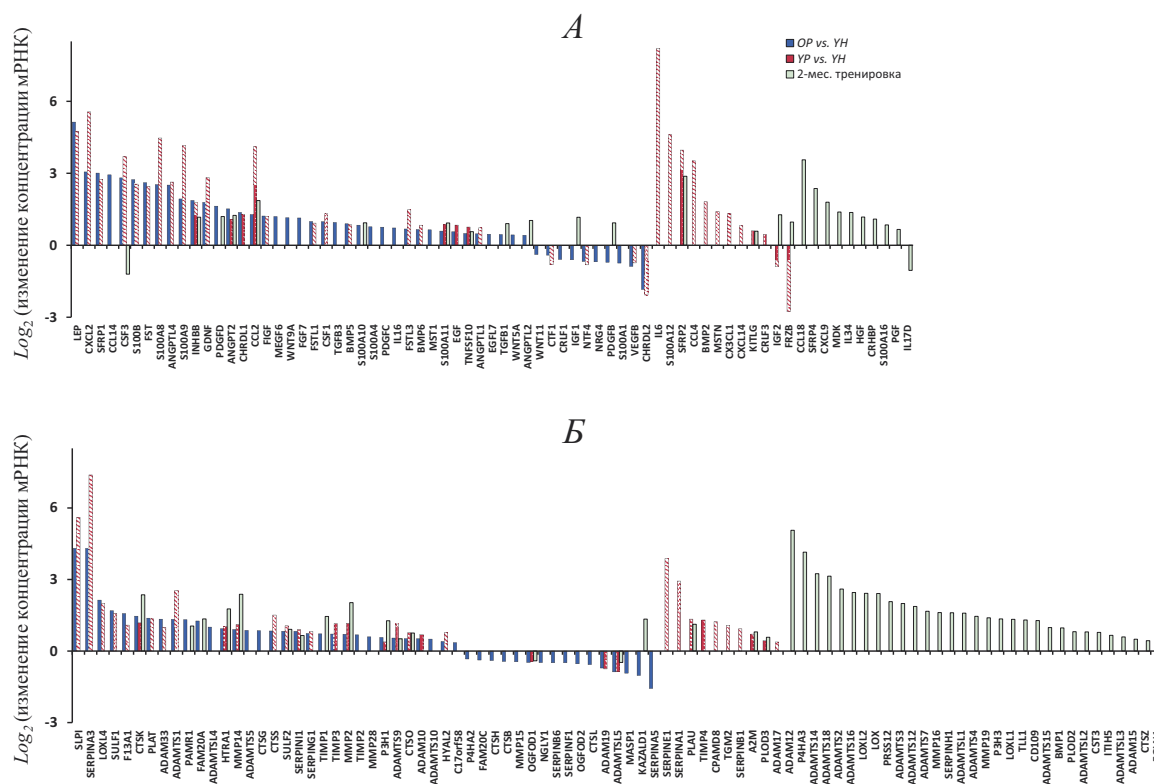


Рис. 2. Изменения профиля экспрессии мРНК секретируемых факторов (А) и энзиматических регуляторов ВКМ (Б) в *m. vastus lateralis* при хроническом снижении двигательной активности у пожилых (*OP* vs *YH*) и молодых людей (*YP* vs *YH*) и после 2-месячной аэробной тренировки. Представлены только значимые изменения ($p_{adj} < 0.01$) в виде $\log_2$.

выявлено увеличение содержания коллагена 1 и 3, составляющих половину мышечного ВКМ [2]. Эти данные согласуются с отсутствием возрастных изменений содержания коллаген-специфичной аминокислоты гидроксипролина (ВЭЖХ с флуориметрией) в *m. vastus lateralis* людей [13], но противоречат протеомному [11] и гистологическим исследованиям, показавшим увеличение содержания общего коллагена [12] и коллагенов 1 и 3 [7, 10]. Интересно то, что мы обнаружили возрастное увеличение экспрессии мРНК, кодирующих коллаген 1A1, 1A2, 3 и фибронектин 1 (доминирующие белки мышечного ВКМ [2]), без изменения содержания

их белков (рис. 1, А и Б). Известно, что в мышцах старых крыс выражено (в разы) падает скорость синтеза коллагенов, что ведет к преобладанию деградации коллагена над синтезом [26]; это может объяснять отсутствие корреляции между изменением содержания доминирующих белков ВКМ и их мРНК в нашем исследовании. Одновременно с этим мы обнаружили возрастное увеличение содержания коллагена 4A2 и нескольких субъединиц ламинина (LAMs) — основных гликопротеиновых компонентов базальной мембраны, что согласуется с возрастными изменениями, обнаруженными в мышцах мышей [17], крыс [27, 28] и человека [12].

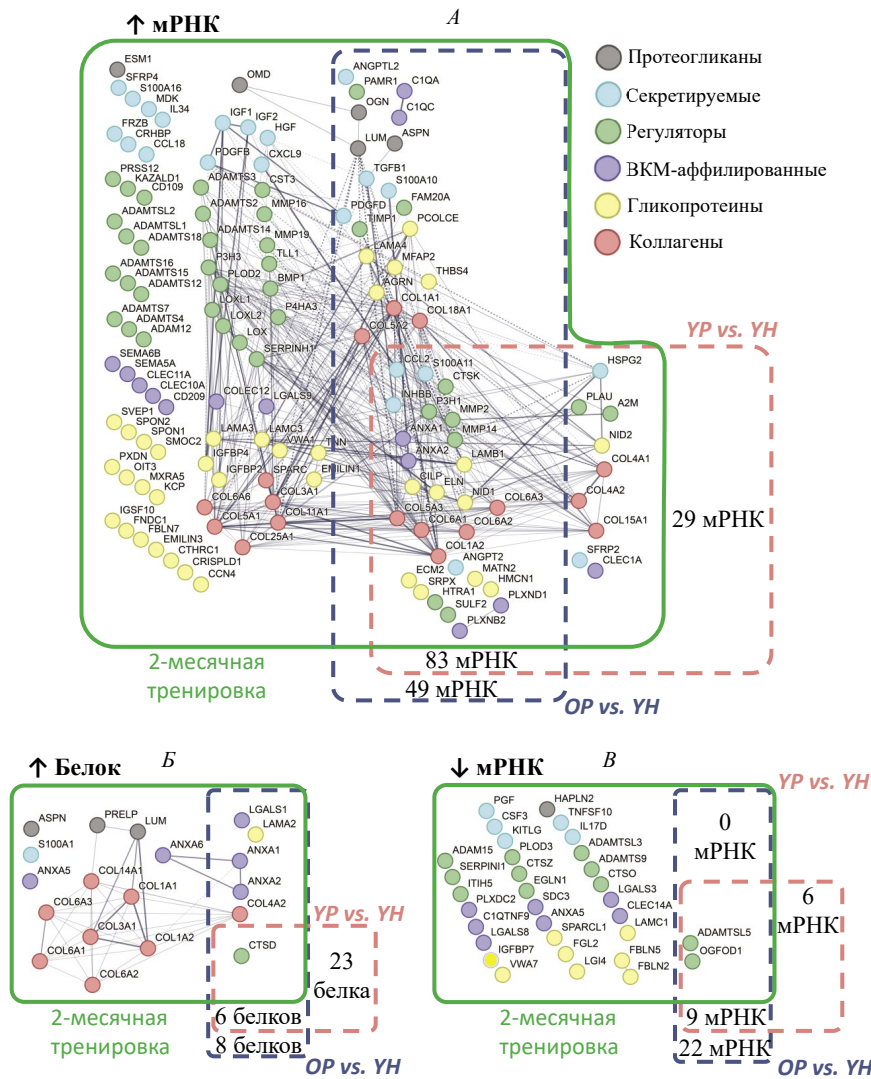


Рис. 3. Изменения экспрессии генов, кодирующих мРНК ($p_{adj} < 0.01$) и белки ($p_{adj} < 0.05$) матрикса, в *m. vastus lateralis* после 2-месячной аэробной тренировки значительно отличаются от изменений, вызванных хроническим снижением двигательной активности у пожилых (OP vs YH) и молодых людей (YP vs YH). Количество общих и уникальных мРНК (А и В) и белков (Б) показано на пересекающихся и непересекающихся областях диаграмм. Линии показаны потенциальные белок-белковые взаимодействия; толщина линий пропорциональна релевантности взаимодействия.

Ранее мы показали, что снижение двигательной активности и сопутствующее хроническое воспаление являются ключевыми факторами возрастного изменения транскриптомного и протеомного профилей в *m. vastus lateralis* человека [16]. Однако изменения экспрессии высокопредставленных белков матрикса у пожилых и молодых пациентов относительно молодых здоровых людей различались (рис. 1, Б). В отличие от возрастных изменений (*OP* vs *YH*), у молодых пациентов (*OP* vs *YH*) не наблюдалось увеличение содержания коллагена 4A2, а также кальций-связывающих белков (аннексины (ANXA) 1, 2, 4, S100A10 и SPARCL1), но было увеличено содержание ингибиторов сериновых эндопептидаз (AGT, HRG, ITIH1, 2, 4, SERPINA1, A3, C1, F2) и регуляторов системы комплемента и коагуляции (F2, FGA, -B, -G, HRG, KNG1, PLG, VTN и VWF). Важно то, что у молодых пациентов (как и у пожилых пациентов) была увеличена концентрация ламинина (рис. 1, Б), что согласуется с эффектами длительной (60 сут) гипокинезии [29]. Данные о влиянии иммобилизации и длительной гипокинезии на коллаген в мышцах животных и человека достаточно противоречивы, что частично связано с методическими особенностями его измерения [14]. Отсутствие изменений концентрации основных коллагенов ВКМ (1 и 3) в нашей работе (рис. 1, Б) может быть объяснено тем, что многомесячное снижение двигательной активности у молодых пациентов, в отличие от более коротких периодов гипокинезии [29], вызывает пропорциональное снижение содержания основных мышечных коллагенов и саркомерных белков, составляющих основную часть мышцы.

Хроническое снижение двигательной активности и возрастные изменения вызывают ремоделирование ВКМ, имеющее общие и специфические черты: профили экспрессии мРНК, кодирующих ключевые регуляторы ВКМ – цитокины, факторы роста и энзиматические регуляторы ВКМ, похожи у молодых и пожилых пациентов. При этом для молодых пациентов характерно выраженное увеличение экспрессии воспалительных цитокинов (*IL6*, *CCL4*, *CXCL14*, *CX3CL1*), миостатина – негативно-го регулятора мышечной массы, ингибитора металлопептидаз *TIMP4*, ряда ингибиторов пептидаз (*A2M*, *SERPINA1*, *SERPINE1* и *SERPINB1*), а также ферментов, участвующих в ремоделировании ВКМ (*TGM2* и *PLOD3*).

Регулярные физические нагрузки, также как и хроническое снижение двигательной активности и возраст, являются мощным стимулом для ремоделирования ВКМ [14]. При сопоставлении полученных результатов с нашими предыдущими данными [23] было выявлено что, в отличие от снижения двигательной активности и возраста, 2-месячная аэробная тренировка на велоэргометре (без ударных нагрузок) увеличивает концентрацию

доминирующих мышечных коллагенов (1A1-2, 3A1, 4A2 и 6A1-3) (рис. 3, Б) и экспрессию генов, кодирующих воспалительные цитокины (*CCL18*, *CXCL9*, *IL34*), а также *FRZB* и ростовые факторы (рис. 2), являющиеся важными регуляторами биогенеза ВКМ (*HGF* [30, 31], *IGF1* [32] и -2 [33], *MDK* [34, 35], *PDGFB* [36] и *PGF* [37]). Следует отметить, что некоторые другие регуляторы ВКМ однонаправленно изменяли экспрессию при всех воздействиях, что указывает на их универсальную роль в регуляции ремоделирования ВКМ: увеличивали экспрессию *ANGPT2* и *INHBB* – регуляторы биогенеза ВКМ в скелетной мышце [38], а также цитокины *CCL2* и *TNFSF10*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые было сопоставлено влияние хронического снижения двигательной активности у пожилых и молодых людей на экспрессию генов, кодирующих белки внутримышечного матрикса (ВКМ и ассоциированные с ним белки). Было показано, что эти воздействия вызывают специфическое увеличение экспрессии двух десятков высокопредставленных белков матрикса, не включающих доминирующие белки ВКМ (коллаген 1, 3 и др.). В литературе представлены противоречивые данные по изменению содержания этих белков при старении и гипокинезии, что говорит о необходимости более детального изучения этого вопроса. При этом изменения экспрессии мРНК, кодирующих белки матрикса, различались в меньшей степени, чем для белков, в частности для энзиматических регуляторов ВКМ и секретируемых белков, включающих ростовые факторы-потенциальные регуляторы биогенеза ВКМ.

Описанные изменения матрикса выражено отличались от изменений, вызванных аэробной физической тренировкой у молодых людей, в частности, по экспрессии доминирующих белков ВКМ, и особенно по экспрессии мРНК энзиматических регуляторов ВКМ и секретируемых белков. Сопоставление профилей изменений экспрессии этих регуляторных генов может быть полезно для поиска фармакологических мишеней для профилактики неблагоприятных изменений/активации биогенеза ВКМ при различных патологических состояниях/физической тренировке.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках гранта РНФ (грант № 21-15-00405) и государственного задания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва). Масс-спектрометрические измерения выполнены на оборудовании ЦКП "Протеом человека" на базе НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (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 МНОЦ Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), протокол № 2/20 от 16.03.2020 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 данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. А.Ю. Ефименко, Д.В. Попов — дизайн исследования, администрирование проекта. В.Г. Згода, А.Ю. Ефименко, Д.В. Попов — разработка методологии. Н.С. Курочкина, Е.М. Леднев, М.А. Орлова, М.А. Виговский, В.Г. Згода, Н.Е. Вавилов, Т.Ф. Вепхвадзе, П.А. Махновский, О.А. Григорьева, Я.Р. Бородай, В.В. Филиппов, М.Ю. Высоких, А.Ю. Ефименко, Д.В. Попов — проведение исследования, анализ. П.А. Махновский, Д.В. Попов — создание ресурсов. Е.М. Леднев, П.А. Махновский, Д.В. Попов — работа с данными. Н.С. Курочкина, Е.М. Леднев, Д.В. Попов — подготовка рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kjaer M.* Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading // *Physiol. Rev.* 2004. V. 84. № 2. P. 649.
2. *McKee T.J., Perlman G., Morris M., Komarova S.V.* Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 10542.
3. *Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // *Nature.* 2019. V. 571. № 7764. P. 183.
4. *Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe // *Cell.* 2023. V. 186. № 2. P. 243.
5. *Furrer R., Handschin C.* Drugs, clocks and exercise in ageing: hype and hope, fact and fiction // *J. Physiol.* 2023. V. 601. № 11. P. 2057.
6. *Marcucci L., Reggiani C.* Increase of resting muscle stiffness, a less considered component of age-related skeletal muscle impairment // *Eur. J. Transl. Myol.* 2020. V. 30. № 2. P. 8982.
7. *Pavan P., Monti E., Bondi M. et al.* Alterations of extracellular matrix mechanical properties contribute to age-related functional impairment of human skeletal muscles // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 11. P. 3992.
8. *Wood L.K., Kayupov E., Gumucio J.P. et al.* Intrinsic stiffness of extracellular matrix increases with age in skeletal muscles of mice // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 117. № 4. P. 363.
9. *Olson L.C., Redden J.T., Schwartz Z. et al.* Advanced glycation end-products in skeletal muscle aging // *Bioengineering (Basel).* 2021. V. 8. № 11. P. 168.
10. *Fede C., Fan C., Pirri C. et al.* The Effects of Aging on the Intramuscular Connective Tissue // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 19. P. 11061.
11. *Ubaida-Mohien C., Lyashkov A., Gonzalez-Freire M. et al.* Discovery proteomics in aging human skeletal muscle finds change in spliceosome, immunity, proteostasis and mitochondria // *Elife.* 2019. V. 8. P. e49874.
12. *Nederveen J.P., Joannis S., Thomas A.C.Q. et al.* Age-related changes to the satellite cell niche are associated with reduced activation following exercise // *FASEB. J.* 2020. V. 34. № 7. P. 8975.
13. *Haus J.M., Carrithers J.A., Trappe S.W., Trappe T.A.* Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007. V. 103. № 6. P. 2068.
14. *Mavropalias G., Boppart M., Usher K.M. et al.* Exercise builds the scaffold of life: muscle extracellular matrix biomarker responses to physical activity, inactivity, and aging // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2023. V. 98. № 2. P. 481.
15. *Murgia M., Toniolo L., Nagaraj N. et al.* Single muscle fiber proteomics reveals fiber-type-specific features of human muscle aging // *Cell. Rep.* 2017. V. 19. № 11. P. 2396.
16. *Kurochkina N.S., Orlova M.A., Vigovskiy M.A. et al.* Age-related changes in human skeletal muscle transcriptome and proteome are more affected by chronic inflammation and physical inactivity than primary aging // *Aging. Cell.* 2024. № 4. P. e14098.
17. *Lofaro F.D., Cisterna B., Lacavalla M.A. et al.* Age-related changes in the matrisome of the mouse skeletal muscle // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 19. P. 10564.
18. *Suetta C., Aagaard P., Magnusson S.P. et al.* Muscle size, neuromuscular activation, and rapid force characteristics in elderly men and women: effects of unilateral long-term disuse due to hip-osteoarthritis // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 102. № 3. P. 942.
19. *Callahan D.M., Miller M.S., Sweeny A.P. et al.* Muscle disuse alters skeletal muscle contractile function at the molecular and cellular levels in older adult humans in a sex-specific manner // *J. Physiol.* 2014. V. 592. № 20. P. 4555.
20. *Callahan D.M., Tourville T.W., Miller M.S. et al.* Chronic disuse and skeletal muscle structure in older adults: sex-specific differences and relationships to contractile function // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015. V. 308. № 11. P. 932.

21. Miller M.S., Callahan D.M., Tourville T.W. et al. Moderate-intensity resistance exercise alters skeletal muscle molecular and cellular structure and function in inactive older adults with knee osteoarthritis // J. Appl. Physiol. 2017. V. 122. № 4. P. 775.
22. Shao X., Taha I.N., Clauser K.R. et al. MatrisomeDB: the ECM-protein knowledge database // Nucleic Acids. Res. 2020. V. 48. № D1. P. D1136.
23. Леднев Е.М., Лысенко Е.А., Згода В.Г. и др., Восьминедельная аэробная тренировка активизирует биогенез внеклеточного матрикса в скелетной мышце человека // Физиология человека. 2023. Т. 49. № 2. С. 44.
24. Ware J., Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // Med. Care. 1996. V. 34. № 3. P. 220.
25. Попов Д.В., Виноградова О.Л., Згода В.Г. Подготовка образцов скелетной мышцы человека для протеомных исследований с использованием изотопической метки iTRAQ // Молекулярная биология. 2019. Т. 53. № 4. С. 685.
26. Mays P.K., McAnulty R.J., Campa J.S., Laurent G.J. Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues. Importance of degradation of newly synthesized collagen in regulating collagen production // Biochem. J. 1991. V. 276. № 2. P. 307.
27. Kanazawa Y., Ikegami K., Sujino M. et al. Effects of aging on basement membrane of the soleus muscle during recovery following disuse atrophy in rats // Exp. Gerontol. 2017. V. 98. P. 153.
28. Kovanen V., Suominen H., Risteli J., Risteli L. Type IV collagen and laminin in slow and fast skeletal muscle in rats--effects of age and life-time endurance training // Coll. Relat. Res. 1988. V. 8. № 2. P. 145.
29. Thot G.K., Berwanger C., Mulder E. et al. Effects of long-term immobilisation on endomysium of the soleus muscle in humans // Exp. Physiol. 2021. V. 106. № 10. P. 2038.
30. Gonzalez M.N., de Mello W., Butler-Browne G.S. et al. HGF potentiates extracellular matrix-driven migration of human myoblasts: involvement of matrix metalloproteinases and MAPK/ERK pathway // Skelet. Muscle. 2017. V. 7. № 1. P. 20.
31. Karalaki M., Fili S., Philippou A., Koutsilieris M. Muscle regeneration: cellular and molecular events // In Vivo. 2009. V. 23. № 5. P. 779.
32. Heinemeier K.M., Mackey A.L., Doessing S. et al. GH/IGF-I axis and matrix adaptation of the musculotendinous tissue to exercise in humans // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2012. V. 22. № 4. P. e1.
33. Torrente Y., Bella P., Tripodi L. et al. Role of insulin-like growth factor receptor 2 across muscle homeostasis: Implications for treating muscular dystrophy // Cells. 2020. V. 9. № 2. P. 441.
34. Ikutomo M., Sakakima H., Matsuda F., Yoshida Y. Midkine-deficient mice delayed degeneration and regeneration after skeletal muscle injury // Acta. Histochem. 2014. V. 116. № 2. P. 319.
35. Jones J.C., Kroscher K.A., Dilger A.C. Reductions in expression of growth regulating genes in skeletal muscle with age in wild type and myostatin null mice // BMC. Physiol. 2014. V. 14. P. 3.
36. Duffy F.J., Jr., Seiler J.G., Gelberman R.H., Hergueter C.A. Growth factors and canine flexor tendon healing: initial studies in uninjured and repair models // J. Hand. Surg. Am. 1995. V. 20. № 4. P. 645.
37. Chen C.P., Yang Y.C., Su T.H. et al. Hypoxia and transforming growth factor-beta 1 act independently to increase extracellular matrix production by placental fibroblasts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. № 2. P. 1083.
38. Arai K.Y., Nishiyama T. Developmental changes in extracellular matrix messenger RNAs in the mouse placenta during the second half of pregnancy: possible factors involved in the regulation of placental extracellular matrix expression // Biol. Reprod. 2007. V. 77. № 6. P. 923.

REFERENCES

1. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading // Physiol. Rev. 2004. V. 84. № 2. P. 649.
2. McKee T.J., Perlman G., Morris M., Komarova S.V. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 10542
3. Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // Nature. 2019. V. 571. № 7764. P. 183.
4. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. Hallmarks of aging: An expanding universe // Cell. 2023. V. 186. № 2. P. 243.
5. Furrer R., Handschin C. Drugs, clocks and exercise in ageing: hype and hope, fact and fiction // J. Physiol. 2023. V. 601. № 11. P. 2057.
6. Marcucci L., Reggiani C. Increase of resting muscle stiffness, a less considered component of age-related skeletal muscle impairment // Eur. J. Transl. Myol. 2020. V. 30. № 2. P. 8982.
7. Pavan P., Monti E., Bondi M. et al. Alterations of extracellular matrix mechanical properties contribute to age-related functional impairment of human skeletal muscles // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 11. P. 3992.
8. Wood L.K., Kayupov E., Gumucio J.P. et al. Intrinsic stiffness of extracellular matrix increases with age in skeletal muscles of mice // J. Appl. Physiol. 2014. V. 117. № 4. P. 363.

9. Olson L.C., Redden J.T., Schwartz Z. *et al.* Advanced glycation end-products in skeletal muscle aging // *Bioengineering* (Basel). 2021. V. 8. № 11. P. 168.
10. Fede C., Fan C., Pirri C. *et al.* The Effects of Aging on the Intramuscular Connective Tissue // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 19. P. 11061.
11. Ubaida-Mohien C., Lyashkov A., Gonzalez-Freire M. *et al.* Discovery proteomics in aging human skeletal muscle finds change in spliceosome, immunity, proteostasis and mitochondria // *Elife*. 2019. V. 8. P. e49874.
12. Nederveen J.P., Joannis S., Thomas A.C.Q. *et al.* Age-related changes to the satellite cell niche are associated with reduced activation following exercise // *FASEB. J.* 2020. V. 34. № 7. P. 8975.
13. Haus J.M., Carrithers J.A., Trappe S.W., Trappe T.A. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007. V. 103. № 6. P. 2068.
14. Mavropalias G., Boppart M., Usher K.M. *et al.* Exercise builds the scaffold of life: muscle extracellular matrix biomarker responses to physical activity, inactivity, and aging // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2023. V. 98. № 2. P. 481.
15. Murgia M., Toniolo L., Nagaraj N. *et al.* Single muscle fiber proteomics reveals fiber-type-specific features of human muscle aging // *Cell. Rep.* 2017. V. 19. № 11. P. 2396.
16. Kurochkina N.S., Orlova M.A., Vigovskiy M.A. *et al.* Age-related changes in human skeletal muscle transcriptome and proteome are more affected by chronic inflammation and physical inactivity than primary aging // *Aging. Cell.* 2024. № 4. P. e14098.
17. Lofaro F.D., Cisterna B., Lacavalla M.A. *et al.* Age-related changes in the matrisome of the mouse skeletal muscle // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 19. P. 10564.
18. Suetta C., Aagaard P., Magnusson S.P. *et al.* Muscle size, neuromuscular activation, and rapid force characteristics in elderly men and women: effects of unilateral long-term disuse due to hip-osteoarthritis // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 102. № 3. P. 942.
19. Callahan D.M., Miller M.S., Sweeny A.P. *et al.* Muscle disuse alters skeletal muscle contractile function at the molecular and cellular levels in older adult humans in a sex-specific manner // *J. Physiol.* 2014. V. 592. № 20. P. 4555.
20. Callahan D.M., Tourville T.W., Miller M.S. *et al.* Chronic disuse and skeletal muscle structure in older adults: sex-specific differences and relationships to contractile function // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015. V. 308. № 11. P. 932.
21. Miller M.S., Callahan D.M., Tourville T.W. *et al.* Moderate-intensity resistance exercise alters skeletal muscle molecular and cellular structure and function in inactive older adults with knee osteoarthritis // *J. Appl. Physiol.* 2017. V. 122. № 4. P. 775.
22. Shao X., Taha I.N., Clauser K.R. *et al.* MatrisomeDB: the ECM-protein knowledge database // *Nucleic. Acids. Res.* 2020. V. 48. № D1. P. D1136.
23. Lednev E.M., Lysenko E.A., Zgoda V.G. *et al.* Eight-week aerobic training activates extracellular matrix biogenesis in human skeletal muscle // *Human Physiology*. 2023. V. 49. № 2. P. 129.
24. Ware J., Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // *Med. Care*. 1996. V. 34. № 3. P. 220.
25. Popov D.V., Vinogradova O.L., Zgoda V.G. Preparation of human skeletal muscle samples for proteomic analysis with isobaric iTRAQ labels // *Mol. Biol.* 2019. V. 53. № 4. P. 606.
26. Mays P.K., McAnulty R.J., Campa J.S., Laurent G.J. Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues. Importance of degradation of newly synthesized collagen in regulating collagen production // *Biochem. J.* 1991. V. 276. № 2. P. 307.
27. Kanazawa Y., Ikegami K., Sujino M. *et al.* Effects of aging on basement membrane of the soleus muscle during recovery following disuse atrophy in rats // *Exp. Gerontol.* 2017. V. 98. P. 153.
28. Kovanen V., Suominen H., Risteli J., Risteli L. Type IV collagen and laminin in slow and fast skeletal muscle in rats--effects of age and life-time endurance training // *Coll. Relat. Res.* 1988. V. 8. № 2. P. 145.
29. Thot G.K., Berwanger C., Mulder E. *et al.* Effects of long-term immobilisation on endomysium of the soleus muscle in humans // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 10. P. 2038.
30. Gonzalez M.N., de Mello W., Butler-Browne G.S. *et al.* HGF potentiates extracellular matrix-driven migration of human myoblasts: involvement of matrix metalloproteinases and MAPK/ERK pathway // *Skelet. Muscle*. 2017. V. 7. № 1. P. 20.
31. Karalaki M., Fili S., Philippou A., Koutsilieris M. Muscle regeneration: cellular and molecular events // *In Vivo*. 2009. V. 23. № 5. P. 779.
32. Heinemeier K.M., Mackey A.L., Doessing S. *et al.* GH/IGF-I axis and matrix adaptation of the musculotendinous tissue to exercise in humans // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2012. V. 22. № 4. P. e1.
33. Torrente Y., Bella P., Tripodi L. *et al.* Role of insulin-like growth factor receptor 2 across muscle homeostasis: Implications for treating muscular dystrophy // *Cells*. 2020. V. 9. № 2. P. 441.
34. Ikutomo M., Sakakima H., Matsuda F., Yoshida Y. Midkine-deficient mice delayed degeneration and regeneration after skeletal muscle injury // *Acta. Histochem.* 2014. V. 116. № 2. P. 319.

35. Jones J.C., Kroscher K.A., Dilger A.C. Reductions in expression of growth regulating genes in skeletal muscle with age in wild type and myostatin null mice // BMC. Physiol. 2014. V. 14. P. 3.
36. Duffy F.J., Jr., Seiler J.G., Gelberman R.H., Hergueter C.A. Growth factors and canine flexor tendon healing: initial studies in uninjured and repair models // J. Hand. Surg. Am. 1995. V. 20. № 4. P. 645.
37. Chen C.P., Yang Y.C., Su T.H. et al. Hypoxia and transforming growth factor-beta 1 act independently to increase extracellular matrix production by placental fibroblasts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. № 2. P. 1083.
38. Arai K.Y., Nishiyama T. Developmental changes in extracellular matrix messenger RNAs in the mouse placenta during the second half of pregnancy: possible factors involved in the regulation of placental extracellular matrix expression // Biol. Reprod. 2007. V. 77. № 6. P. 923.

The Effect of Long-Term Physical Disability and Aging on Extracellular Matrix Biogenesis in Human Skeletal Muscle

N. S. Kurochkina^{a, *}, E. M. Lednev^a, M. A. Orlova^a, M. A. Vigovskiy^b, V. G. Zgoda^c,
N. E. Vavilov^c, T. F. Vepkhvadze^a, P. A. Makhnovskii^a, O. A. Grigorieva^b, Y. R. Boroday^b,
V. V. Philippov^b, M. Yu. Vyssokikh^{a, d}, A. Yu. Efimenko^b, D. V. Popov^a

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

^b*Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

^c*Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia*

^d*Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

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

Physical inactivity and aging cause significant impairments in the functionality and mechanical properties of skeletal muscles, as well as remodeling of the extracellular matrix (ECM). We aimed to study the effect of long-term inactivity and age on the biogenesis of ECM in skeletal muscle. For quantitative mass spectrometry-based proteomic analysis and RNA sequencing, biopsy samples were taken from *m. vastus lateralis* in 15 young healthy volunteers, 8 young and 37 elderly patients with long-term primary osteoarthritis of the knee/hip joint – which is a model for studying the effects of inactivity on muscles. We detected 1022 mRNAs and 101 ECM and associated proteins (matrisome). An increase in the expression of two dozen highly abundant matrisome proteins, specific to elderly and young patients (in relation to young healthy people), was detected; however, changes in the expression of mRNA encoding matrisome regulators (enzymatic regulators and secreted proteins) were similar. Comparison with previous proteomic and transcriptomic data showed that the changes in the matrisome that we described differed markedly from the changes caused by aerobic physical training in young healthy people, in particular, in the expression of the dominant ECM proteins and, especially, in the expression of mRNA of ECM enzymatic regulators and secreted proteins. Comparison of the changes in the expression profiles of these regulatory genes may be useful for identifying pharmacological targets for the prevention of adverse changes/activation of ECM biogenesis under various pathological conditions/physical training.

Keywords: extracellular matrix, matrisome, aging, disuse, transcriptome, proteome.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПОВТОРНЫХ СТАТИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЯХ МЫШЦ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ВЛИЯНИЕ УТОМЛЕНИЯ

© 2024 г. А. С. Боровик¹, М. А. Печерица², О. Л. Виноградова¹, 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: ost.msu@gmail.com

Поступила в редакцию 29.12.2023 г.

После доработки 13.03.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

Изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке растут при развитии мышечного утомления в связи с активацией эргорефлекса (ЭР), тестирование активности которого часто проводят путем послерабочей артериальной окклюзии кровотока. Однако такой подход не воспроизводит работу эргорефлекса в естественных условиях и малопригоден для тестирования эргорефлекса от рецепторов мышц ног, которые отличаются от мышц рук по метаболическим характеристикам и подвержены более выраженным изменениям в результате гиподинамии при различных заболеваниях. Целью данной работы было сравнение изменений показателей системной гемодинамики при "естественной" активации эргорефлекса по мере развития выраженного утомления в тесте с ритмическими сокращениями мышц бедра и предплечья в статическом режиме. Девять молодых мужчин выполняли повторные изометрические сокращения мышц-разгибателей коленного сустава или мышц-сгибателей лучезапястного сустава с поддержанием заданного уровня нагрузки (40% от максимального произвольного усилия) в режиме 20 с сокращение/ 20 с расслабление до отказа от работы (длительность работы в обоих тестах – около 30 мин). В тестах непрерывно регистрировали системное АД (фотокомпенсационный метод), ударный объем (УО, алгоритм "ModelFlow") и электрокардиограмму. Сокращения обеих мышечных групп сопровождались повышением АД и ЧСС, УО при этом снижался, по мере развития утомления изменения АД и УО становились более выраженными. Важно, что при сокращениях мышц бедра утомление потенцировало повышение АД в результате увеличения общего периферического сопротивления, а при сокращениях мышц предплечья – в результате увеличения минутного объема сердца. Таким образом, утомление различных мышечных групп сопровождается активацией разных компонентов эргорефлекса – сосудистого при работе мышц ноги и сердечного при работе мышц руки. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке методик оценки регуляции гемодинамики при сердечно-сосудистых заболеваниях, которые нередко сопряжены с изменениями как скелетных мышц, так и функционирования эргорефлекса.

Ключевые слова: мышечные сокращения, системная гемодинамика, эргорефлекс, метаборефлекс, механорефлекс.

DOI: 10.31857/S0131164624040076 **EDN:** BTINMQ

Во время физической нагрузки активация симпатического и торможение парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС) обусловлены влиянием нескольких механизмов нервной природы. Первый из них – центральная команда, предупреждающий механизм, который обеспечивает активацию центров, регулирующих вегетативное обеспечение работы (сердечно-сосудистого и дыхательного) одновременно с

формированием команды к движению [1, 2]. Вторая группа механизмов – это рефлексы, инициируемые механическими и метаболическими изменениями в работающих мышцах (механорефлекс и метаборефлекс соответственно), которые объединяются термином эргорефлекс (в англоязычной литературе – *exercise pressor reflex*) [1–4]. Кроме прямого влияния на сердце и сосуды центральная команда и эргорефлекс модулируют работу

барорефлекса, в результате его установочная точка смещается в область более высоких значений артериального давления (АД), что необходимо для повышения интенсивности кровообращения при мышечной работе [5].

Роль различных механизмов нервной регуляции кровообращения при физической нагрузке зависит от режима и интенсивности мышечных сокращений, положения тела, а также от объема и метаболических характеристик работающих мышц [6–9]. Кроме того, изменения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), связанные с сокращениями мышц, становятся более выраженными при развитии утомления, что связано с усилением влияния эргорефлекса в результате накопления в мышечном интерстиции продуктов обмена веществ (лактат-анионы, протоны, аденозинтрифосфат, ионы калия и др.), которые активируют мышечные хеморецепторы и повышают чувствительность механорецепторов [3, 10, 11]. По данным литературы, запускающие эргорефлекс хеморецепторы в основном являются чувствительными волокнами группы IV, а механорецепторы – волокнами группы III, хотя четкого разграничения чувствительных волокон по модальностям, по-видимому, нет [12].

Рефлекторная регуляция гемодинамики при физической нагрузке может изменяться в результате различных заболеваний: так, например, активность эргорефлекса повышается при артериальной гипертензии, сахарном диабете и сердечной недостаточности в результате изменений функционирования АНС, реактивности сердца и сосудов на нервные влияния, а также метаболических характеристик скелетной мускулатуры [2, 4, 10, 13]. В связи с этим изучение механизмов функционирования эргорефлекса является актуальной задачей физиологии и медицины.

Тестирование работы эргорефлекса часто проводят с использованием послерабочей артериальной окклюзии (ПРАО) – ограничения поступления артериальной крови в мышцы после достаточно продолжительной сократительной активности [6, 14, 15]. Такой подход методически сравнительно прост, но не позволяет оценить работу эргорефлекса в естественной ситуации, когда проявляется его взаимодействие с другими регуляторными механизмами (центральной командой и барорефлексом). Кроме того, методика ПРАО мало применима для тестирования эргорефлекса от рецепторов мышц нижних конечностей. Следует отметить, что тестирование эргорефлекса, инициируемого рецепторами мышц ног, особенно важно, поскольку многие виды деятельности человека связаны с сократительной активностью этих мышц. Именно мышцы ног в первую очередь страдают при вынужденной гиподинамии, а также могут подвергаться изменениям при различных заболеваниях,

например при сердечной недостаточности [13, 16]. Можно отметить также, что мышцы ног имеют больший объем, чем мышцы верхних конечностей, и отличаются от них по миозиновому фенотипу и метаболическими характеристиками [17].

Альтернативным подходом к оценке функционирования эргорефлекса является использование теста с ритмическими сокращениями мышц в статическом режиме [6, 10], причем такой тест может быть более информативным по сравнению с ПРАО. В наших предыдущих исследованиях изменения эргорефлекторной регуляции гемодинамики, обусловленные продолжительной силовой тренировкой мышц рук, не проявлялись в тесте с ПРАО, но наблюдались при развитии мышечного утомления в тесте с ритмическими сокращениями мышц руки в режиме чередования интервалов сокращения и расслабления длительностью 20 с [6]. Следует отметить, что для оценки активности эргорефлекса, инициируемого рецепторами мышц ног, такой интервальный тест ранее не применялся.

Цель данной работы – сравнение изменений показателей системной гемодинамики при "естественной" активации эргорефлекса по мере развития выраженного утомления в тесте с ритмическими сокращениями мышц бедра и предплечья в статическом режиме до отказа от работы.

МЕТОДИКА

Организация исследования и характеристика испытуемых. В исследованиях принимали участие девять молодых практически здоровых мужчин. Все испытуемые были физически активными, но не занимались спортом на регулярной основе. Средний возраст испытуемых составил 29.2 ± 3.2 лет, рост – 178.6 ± 7.4 см, масса тела – 75.4 ± 11.5 кг. В течение суток до проведения тестирования испытуемые воздерживались от тяжелых физических нагрузок, приема алкогольных и кофеинсодержащих напитков. Каждый испытуемый был предварительно проинформирован о возможных рисках и дал согласие на участие в эксперименте.

Методики измерения показателей. Исследования проводили в специально оборудованной обособленной комнате с температурой воздуха от 20 до 22°C и влажностью от 50 до 60% в одно и то же время суток (с 14:00 до 17:00). В течение тестов непрерывно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), АД, ударный объем (УО), частоту дыхания и момент силы (МС) в каждом мышечном сокращении.

ЭКГ регистрировали с помощью универсального усилителя биосигналов *NIH-52* (МКС, Россия) и одноразовых электродов, которые располагали на передней поверхности грудной клетки

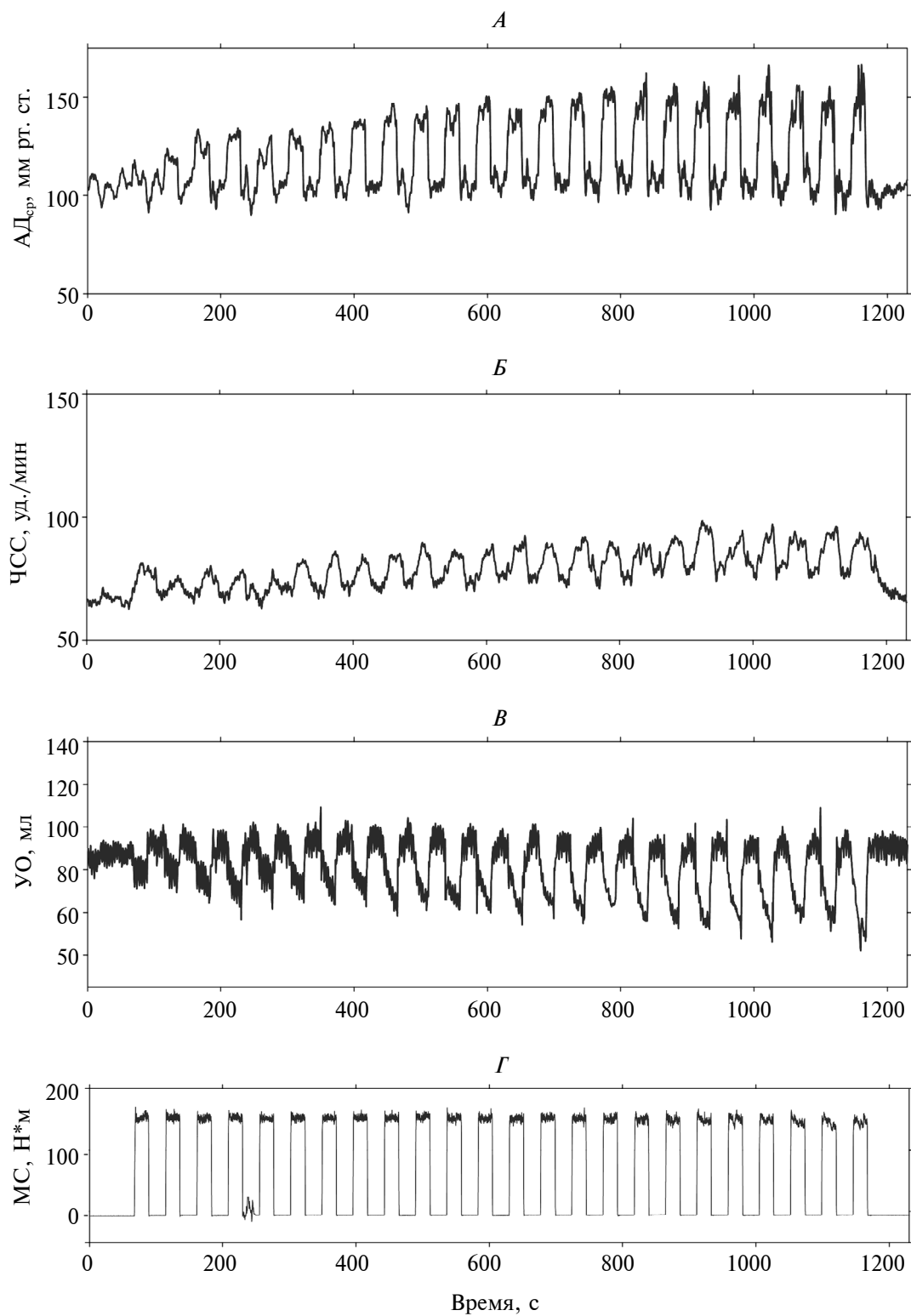


Рис. 1. Изменения среднего артериального давления ($АД_{ср}$, *A*), частоты сердечных сокращений ($ЧСС$, *Б*), ударного объема ($УО$, *В*) и момента силы ($МС$, *Г*) в тесте "изометрическое напряжение мышц-разгибателей ноги в коленном суставе". Испытуемый Л.

Таблица 1. Значения показателей гемодинамики во время расслабления мышц в I трети и III трети тестов с ритмическими сокращениями мышц нижних и верхних конечностей

Показатели	Сокращения мышц бедра		Сокращения мышц предплечья	
	I треть	III треть	I треть	III треть
Среднее АД, мм рт. ст.	96.5±7.6	97.6±9.0	96.2±6.7	96.3±7.3
ЧСС, уд./мин	88.4±18.2	99.6±21.9 [#]	75.3±7.1	76.2±6.6
Ударный объем, мл	89.7±9.8	83.5±10.3 [#]	94.7±21.1	96.8±20.7
Минутный объем, л/мин	7835±1258	8143±1145	7077±1390	7358±1606
ОПС, мм рт. ст./мл/мин	12.6±2.2	12.3±2.2	14.2±3.1	13.9±4.1

Примечание: АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ОПС — общее периферическое сопротивление сосудов. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения; $n = 9$. [#] — $p < 0.05$ — по сравнению со значением в I трети теста (парный t -тест Стьюдента).

испытуемого в соответствии со вторым стандартным отведением, заземляющий электрод располагался в области левой ключицы. ЭКГ использовали для вычисления ЧСС после идентификации R -зубцов и определения длительности R - R интервалов.

АД регистрировали фотокомпенсационным методом с помощью прибора *Finometer (FMS, Нидерланды)*. На медиальную фалангу среднего пальца левой (недоминантной у всех испытуемых) руки надевали пальцевую манжету. Левое предплечье фиксировали на уровне мечевидного отростка грудины с помощью локтевого биндажа-косынки. Вторую измерительную манжету прибора *Finometer* надевали на плечо, она использовалась для калибровки уровня давления в пальцевой манжете.

УО левого желудочка сердца также регистрировали с помощью прибора *Finometer (FMS, Нидерланды)*, вычисление УО проводили в приборе с использованием алгоритма "*ModelFlow*". Алгоритм основан на анализе формы пульсовой волны давления крови в артериях пальца, зарегистрированной фотокомпенсационным методом [18].

Дыхание регистрировали с помощью назального термисторного датчика и измерительного блока *NIH-52 (МКС, Россия)*. Перед началом эксперимента для каждого испытуемого подбирали индивидуальную частоту дыхания, которую он поддерживал на протяжении всего теста, следуя голосовым командам с компьютера. Звуковой сигнал, по которому начиналось мышечное сокращение, подавался поочередно в середине фаз вдоха и выдоха. Поскольку дыхательные экскурсии сопряжены с колебаниями АД и ЧСС, такой протокол позволил исключить дыхательные волны в динамике АД и ЧСС при усреднении данных. Кроме того, контроль частоты дыхания позволил предотвратить

непроизвольную задержку дыхания во время сокращения мышц.

МС регистрировали с помощью универсального динамометра *Biodex (BMS, США)* с использованием приспособлений, позволяющих регистрировать силу изометрического сокращения мышц-разгибателей ноги в коленном суставе и мышц-сгибателей руки в лучезапястном суставе.

Регистрируемые сигналы оцифровывали при помощи аналого-цифрового преобразователя в составе усилителя *NIH-52 (МКС, Россия)* с частотой 1 кГц и записывали на жесткий диск ноутбука с помощью программного обеспечения *NeoRec (МКС, Россия)*.

Протоколы мышечной нагрузки. Тесты с сокращениями мышц верхних и нижних конечностей проводили в разные дни с интервалом 1–2 нед., порядок тестов был рандомизирован. Во время проведения тестов испытуемые находились в положении полулежача: угол наклона спинки кресла динамометра *Biodex* был равен 40°. По данным предварительных экспериментов, при выполнении повторных сокращений мышц руки в положении полулежача испытуемые чувствовали себя более комфортно, чем сидя на кресле с вертикально расположенной спинкой. Перед началом тестирования определяли значение максимальной произвольной силы (МПС) — по лучшему результату из трех попыток при изометрическом максимальном напряжении мышц (ноги или руки, в зависимости от теста). Затем испытуемому надевали манжеты для измерения АД и УО, биндаж для фиксации руки, устанавливали ЭКГ-электроды и датчик дыхания, что занимало 10–15 мин. За это время испытуемый адаптировался к экспериментальной обстановке. Перед началом мышечных сокращений в течение

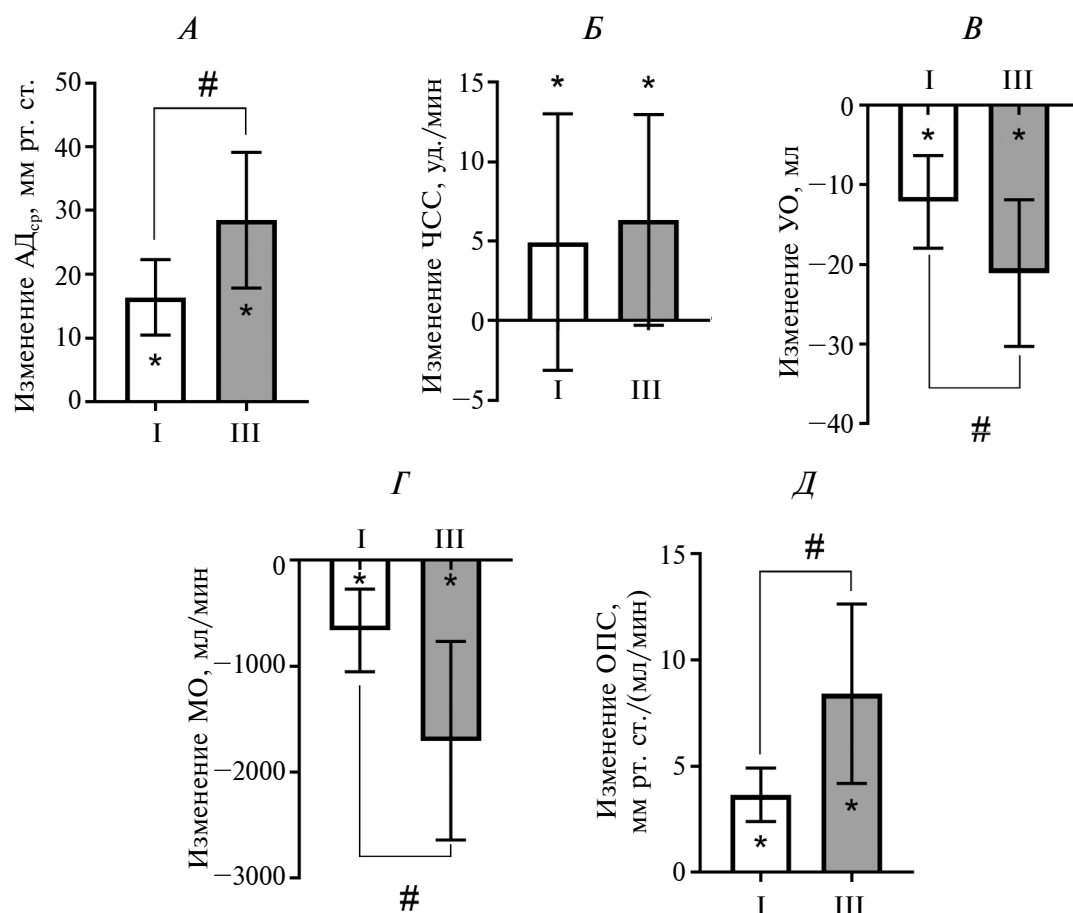


Рис. 2. Изменения среднего артериального давления (АД_{ср}, А), частоты сердечных сокращений (ЧСС, Б), ударного объема (УО, В), минутного объема сердца (МО, Г) и общего периферического сопротивления (ОПС, Д) при статических сокращениях мышц-разгибателей ноги в коленном суставе в I трети и III трети теста (нулевой уровень – значение во время расслабления мышц).

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения; $n = 9$. * – $p < 0.05$ – одновыборочный t -тест Стьюдента; # – $p < 0.05$ – парный t -тест Стьюдента.

1 мин регистрировали фоновые значения показателей гемодинамики.

Использовали следующие протоколы нагрузки:

1) повторные изометрические сокращения мышц-разгибателей правой ноги в коленном суставе по звуковому сигналу с поддержанием заданного уровня нагрузки в режиме чередования 20-секундных интервалов сокращения и отдыха (рис. 1);

2) повторные изометрические сокращения мышц-сгибателей правой руки в лучезапястном суставе в таком же режиме.

В обоих случаях нагрузка составляла 40% МПС, сокращения выполнялись до развития выраженного утомления (отказа испытуемого от продолжения

работы). Важно отметить, что при статической нагрузке с интенсивностью 40% МПС происходит значительное ограничение кровоснабжения сокращающихся мышц [19], что должно способствовать накоплению в них метаболитов и активации эргорефлекса.

Обработка экспериментальных данных. Обработку данных проводили с помощью специально разработанных программ в среде программирования *MATLAB* (*MathWorks Inc.*, США). На записях МС размечали моменты начала и окончания сокращения тестируемых мышечных групп в каждом цикле "расслабление/сокращение".

Для каждого сердечного цикла вычисляли ЧСС по длительности R-R интервала на ЭКГ, а также

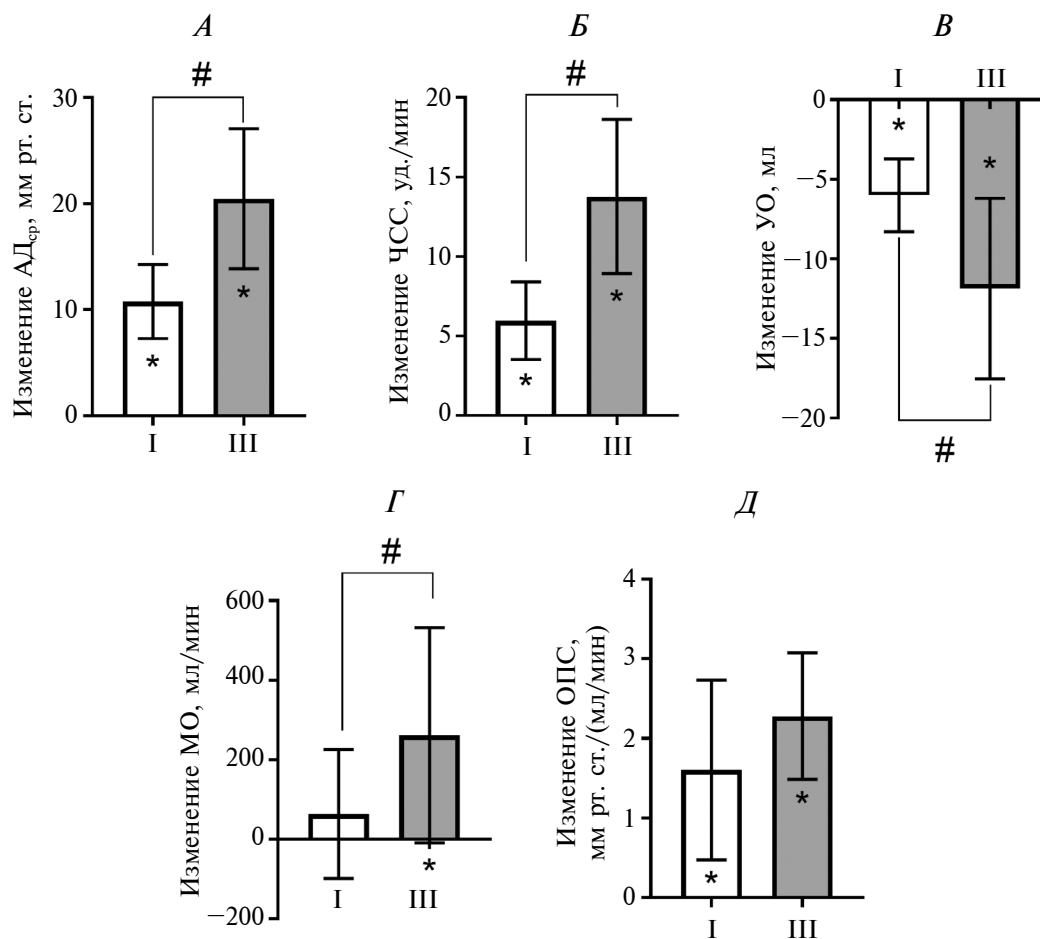


Рис. 3. Изменения среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{ср}}$, А), частоты сердечных сокращений (ЧСС, Б), ударного объема (УО, В), минутного объема сердца (МО, Г) и общего периферического сопротивления (ОПС, Д) при статических сокращениях мышц-сгибателей руки в лучезапястном суставе в I трети и III трети теста (нулевой уровень – значение во время расслабления мышц). Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения; $n = 9$. * – $p < 0.05$ – одновыборочный t -тест Стьюдента; # – $p < 0.05$ – парный t -тест Стьюдента.

значения среднего АД ($\text{АД}_{\text{ср}}$) и УО. Минутный объем (МО) рассчитывали умножением УО на ЧСС, а общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС) – делением $\text{АД}_{\text{ср}}$ на МО. Затем вычисляли значения гемодинамических показателей в каждом цикле сокращения/расслабления, для этого значения в фазе сокращения усредняли за весь 20-секундный интервал нагрузки, а в фазе расслабления – за интервал длительностью 5 с перед началом сокращения, когда значения показателей гемодинамики восстанавливались до исходного уровня.

Влияние утомления на изменения показателей гемодинамики при сокращении мышц оценивали путем сравнения значений в начале и в конце теста. Для этого всю длительность теста делили на

три временных отрезка (трети), далее вычисляли и сравнивали средние значения гемодинамических показателей в первой и последней третях работы. Количество усредняемых циклов всегда было четным: в половине из них сокращение мышц началось в фазу вдоха, а в половине – в фазу выдоха, это позволило исключить изменения показателей, связанные с дыхательными экскурсиями. Усреднение данных, зарегистрированных в нескольких циклах мышечного сокращения, способствовало уменьшению влияния случайных флуктуаций и позволяло выявить закономерные изменения (т.е. увеличивало отношение сигнал/шум).

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили в

программе *GraphPad Prism 8* (GraphPad Software, США). Все данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Соответствие распределения данных в выборках нормальному было подтверждено с помощью теста Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости изменений показателей при сокращении мышц использовался одновыборочный *t*-тест. При сравнении гемодинамических показателей в первой и последней третях использовали парный *t*-тест Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование изменений показателей гемодинамики при изометрическом напряжении мышц-разгибателей ноги в коленном суставе. Момент силы, соответствующий МПС при изометрическом сокращении мышц-разгибателей ноги в коленном суставе, составил 287 ± 85 Н*м, число циклов в тесте — 43 ± 23 , а средняя продолжительность работы — 30 ± 15 мин. Каждое сокращение мышц сопровождалось изменениями АД_{ср}, ЧСС и УО, причем к концу теста изменения становились более выраженными, при этом гемодинамические показатели во время расслабления мышц мало изменялись в течение теста (рис. 1).

В табл. 1 приведены значения показателей гемодинамики в конце фазы расслабления, усредненные по всем циклам сокращения/расслабления в I трети и III трети теста. Значения АД_{ср} и ОПС в начале и в конце теста статистически значимо не различались. ЧСС в фазе расслабления мышц к концу теста немного возрастала, а УО снижался, однако изменения этих показателей были весьма умеренными (порядка 10%), тогда как МО (интегральный показатель гемодинамической производительности левого желудочка) и ОПС не изменялись в течение теста (табл. 1).

На рис. 2 представлены данные, характеризующие изменения гемодинамических показателей в тесте с сокращениями мышц-разгибателей ноги в коленном суставе, усредненные для всех циклов в I трети и III трети теста. Сокращение мышц приводило к статистически значимым изменениям всех показателей гемодинамики: повышению АД_{ср}, ЧСС и ОПС (рис. 2, А, Б, Д), а также к снижению УО и МО (рис. 2, В, Г) как в I трети, так и в III трети теста. При этом изменения АД_{ср}, УО, МО и ОПС в конце теста были более выраженными, чем в начале теста. Изменения ЧСС в I трети и III трети статистически значимо не различались.

Исследование изменений показателей гемодинамики при изометрическом напряжении мышц-сгибателей руки в лучезапястном суставе. Зарегистрированный МС, соответствующий МПС мышц-сгибателей руки в лучезапястном суставе, составил $137 \pm$

47 Н*м, число циклов при выполнении теста — 44 ± 18 , а средняя продолжительность работы — 31 ± 12 мин. Суммарная длительность и количество циклов нагрузки в этом тесте и в тесте с сокращениями мышц бедра не различались.

Значения показателей гемодинамики во время расслабления мышц не изменялись в течение теста (табл. 1). Сокращение мышц-сгибателей руки сопровождалось повышением АД_{ср}, ЧСС и ОПС (рис. 3, А, Б, Д), а также снижением УО (рис. 3, В), как и в тесте с сокращением мышц ноги. Изменения АД и ЧСС на начальном этапе двух тестов были сопоставимыми, тогда как снижение УО при сокращениях мышц руки (-6.0 ± 2.3 мл) было меньше, чем при сокращениях мышц ноги (-12.1 ± 5.8 мл, $p < 0.05$). Поэтому в тесте с сокращениями мышц руки МО статистически значимо не изменялся в I трети теста, а в III трети теста даже несколько повышался (рис. 3, Г), в отличие от теста с сокращениями мышц ноги, в котором наблюдалось снижение МО (рис. 2, Г). Изменения АД_{ср} и УО к концу теста становились более выраженными, как и в тесте с сокращениями мышц ноги, однако динамика ЧСС и ОПС была качественно иной — утомление мышц руки приводило к увеличению реакций ЧСС (рис. 3, Б), а ОПС не изменялось (рис. 3, Д). Наряду с качественно иным изменением МО, это указывает на более выраженные изменения показателей работы сердца при сокращениях мышц руки, чем при сокращениях мышц ноги.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенности использованного протокола физической нагрузки. В настоящей работе для исследования изменений показателей системной гемодинамики при мышечной работе применялись тесты со статическим сокращением мышц бедра и предплечья. Следует отметить, что тест с изометрическим сокращением мышц предплечья используется в медицине с целью оценки нервной регуляции сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях [20]. Во втором использованном нами тесте исследовалось сокращение мышц-разгибателей ноги в коленном суставе (основная — *m. quadriceps femoris*), которые играют важную роль в обеспечении позной устойчивости человека и локомоции и выраженно изменяются при гиподинамии [21–23]. В обоих тестах испытуемые выполняли сокращения мышц в ритмическом режиме до развития выраженного утомления, что позволило нам сопоставить гемодинамические эффекты эргорефлекса, инициируемого рецепторами мышц верхних и нижних конечностей, при его естественной активации, т.е. непосредственно во время мышечного сокращения.

Интенсивность нагрузки в тестах составляла 40% МПС, что должно обеспечивать выраженное снижение кровотока в сокращающихся мышцах [19] и, следовательно, накопление в них продуктов метаболизма. Периоды расслабления также были достаточно продолжительными, поэтому утомление мышц развивалось постепенно. Увеличение числа повторяющихся сокращений позволяло нам усреднять данные в 10 и более циклах нагрузки (раздельно — в начале и в конце теста) и тем самым минимизировать случайные и выявлять закономерные изменения показателей гемодинамики.

В фазе отдыха влияние утомления было выражено слабо и проявлялось только в промежутках между повторными статическими сокращениями большой мышечной группы — мышц-разгибателей ноги в коленном суставе. Вместе с тем утомление значительно потенцировало изменения большинства показателей гемодинамики во время сокращения мышц. По всей видимости, накопление в мышцах продуктов обмена веществ при связанном с сокращением снижением кровотока приводило к активации обоих механизмов эргорефлекса — как метаборефлекса, так и механорефлекса, поскольку метаболиты могут не только непосредственно активировать хеморецепторные нервные волокна, но и способствовать активации механорецепторов при мышечном напряжении [10].

Сравнение изменений показателей гемодинамики при сокращениях утомленных мышц верхних и нижних конечностей. Изменения АД и ЧСС при повторяющихся статических сокращениях мышц нижних и верхних конечностей не различались по величине, что согласуется с данными литературы [7]. Таким образом, несмотря на сильно различающийся объем, активация двух мышечных групп приводила к сопоставимым изменениям этих показателей системной гемодинамики. При сокращении каждой из мышечных групп наблюдалось увеличение ОПС, что объясняется повышением эфферентной симпатической активности и сужением резистивных сосудов во многих органах, включая неработающие мышцы [7, 10, 24]. В отсутствие утомления повышение ОПС было незначительным и не различалось при работе мышц руки и ноги.

Увеличение ОПС служит лишь одной из причин повышения АД, необходимого для увеличения кровоснабжения работающих мышц. Уровень АД также зависит от МО, который, в свою очередь, определяется влиянием физической нагрузки на ЧСС и УО. При аэробной физической нагрузке УО, как правило, повышается [25]. В нашей работе при сокращениях мышц в статическом режиме наблюдалось снижение УО, что согласуется с данными других авторов. Ранее снижение УО было показано при статических сокращениях мышц как

верхних конечностей [14, 26], так и нижних конечностей [27, 28].

Говоря о механизмах снижения УО при статической нагрузке, следует отметить, что в работе [26] была показана обратная корреляция между изменениями АД и УО, на основании чего авторы заключили, что снижение УО в этих условиях связано с повышением АД (увеличением постнагрузки на сердце). Кроме того, снижение УО может быть связано с повышением ЧСС, т.е. укорочением сердечного цикла и, соответственно, фазы заполнения левого желудочка кровью. Показано, что разгибание ноги в коленном суставе сопровождается снижением УО лишь при естественном ритме сердца, тогда как при постоянном (навязанном кардиостимулятором) ритме сердца такое же сокращение приводит к увеличению УО [28].

В тесте с сокращением мышц руки снижение УО было сравнительно небольшим, поэтому оно компенсировалось за счет повышения ЧСС, и МО оставался неизменным. В тесте с сокращением мышц ноги снижение УО было более значительным, поэтому в этом случае происходило снижение МО.

Сравнение эффектов утомления на изменения показателей гемодинамики при сокращениях мышц верхних и нижних конечностей. При развитии утомления в обоих тестах наблюдалось более выраженное повышение АД во время фазы сокращения: по крайней мере в полтора раза по сравнению с изменением этого показателя при сокращении утомленных мышц. Это можно объяснить влиянием эргорефлекса, инициируемого рецепторами в утомленных мышцах [10]. Снижение УО в этих условиях также становилось более выраженным, что может быть связано с увеличением прессорной реакции на сокращение мышц [26]. Таким образом, активация эргорефлекса могла приводить к дополнительному снижению УО не напрямую, а путем увеличения изменений АД.

Наиболее интересный результат нашей работы — это отличие паттернов гемодинамических изменений, которые обусловлены развитием утомления работающих мышц нижних и верхних конечностей. При сокращениях мышц ноги более выраженный подъем АД во время утомления был связан с повышением ОПС. МО в этих условиях не возрастал, а даже снижался: реакция ЧСС к концу этого теста не изменялась, а снижение УО становилось более выраженным. Вместе с тем при сокращениях мышц руки более выраженный подъем АД во время утомления был связан именно с повышением МО (за счет более выраженного повышения ЧСС), в то время как изменения ОПС в начале и в конце теста не различались.

Можно предположить, что различное влияние эргорефлекса на МО и ОПС при работе разных мышечных групп связано с разными паттернами изменения активности АНС: при активации рецепторов мышц нижних конечностей эргорефлекса сильнее изменяется активность вазомоторных нервных волокон, а при активации рецепторов мышц верхних конечностей — кардиотропные нервные влияния. К сожалению, имеющиеся в литературе данные не позволяют оценить, верно ли это предположение применительно к человеку. В экспериментах на животных показано, что эргорефлекс в первую очередь увеличивает симпатическую активность, адресованную сосудам висцеральных органов [29], тогда как у человека регистрация активности таких нервных волокон невозможна. Вместе с тем следует отметить, что поскольку эргорефлекторное сужение сосудов висцеральных органов способствует перераспределению крови к работающим скелетным мышцам, такое влияние необходимо именно при работе большой мышечной группы (сокращениях мышц нижних конечностей).

Работа сердца регулируется не только симпатическими, но и парасимпатическими влияниями, причем вклад этих двух механизмов при работе мышц зависит от режима мышечных сокращений и задействованной мышечной группы [30]. Можно предположить, что увеличение прироста ЧСС при утомлении мышц руки связано с более выраженным ослаблением вагусного торможения ритма сердца под влиянием двух компонентов эргорефлекса (механорефлекса и метаборефлекса), тогда как при утомлении мышц ноги активность вагуса снижается в меньшей степени. Кроме того, рефлексы от рецепторов мышц разных конечностей могут неодинаково влиять на функционирование сердечного и сосудистого компонентов барорефлекса, как было показано в экспериментах на животных [31]. В целом механизмы неодинакового влияния эргорефлекса на показатели работы сердца и тонус периферических сосудов у человека при работе мышц верхних и нижних конечностей могут быть предметом дальнейших исследований.

Хотя в настоящем исследовании принимали участие только мужчины, полученные результаты могут иметь более универсальное значение. Показано, что изменения АД и ЧСС в результате активации механорецепторов мышц-разгибателей коленного сустава не различаются у молодых мужчин и женщин [32]. В другой работе изменения гемодинамики, связанные с активностью эргорефлекса, у женщин были несколько менее выраженными, чем у мужчин, но не различались в фолликулярной и лютеиновой фазах цикла, что говорит об отсутствии существенного влияния половых гормонов на активность этого механизма [4]. Таким образом,

разработанный нами подход может быть использован для оценки функционирования эргорефлекса у женщин.

ВЫВОДЫ

1. Ритмические сокращения скелетных мышц конечностей в изометрическом режиме приводят к увеличению АД, ЧСС и ОПС, УО левого желудочка сердца при этом снижается.

2. При развитии утомления изменения АД и УО, связанные с сокращением мышц руки и ноги, становятся более выраженными.

3. Более выраженный подъем АД во время утомления при сокращении мышц ноги связан с повышением ОПС, а при сокращении мышц руки — с повышением МО сердца, т.е. в первом случае преобладает сосудистый, а во втором — сердечный компонент эргорефлекса.

4. При тестировании функционирования эргорефлекса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во избежание высокой нагрузки на сердце более предпочтительным является тест со статическими сокращениями мышц нижних конечностей.

Финансирование работы. Исследование выполнено при поддержке РНФ (грант № 23-15-00331).

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 комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ Институтом медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 649 от 10.10.2023 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.

Вклад авторов в публикацию. А.С. Боровик, О.Л. Виноградова, О.С. Тарасова — идея работы, планирование и организация эксперимента. А.С. Боровик, М.А. Печерица — сбор данных. А.С. Боровик, М.А. Печерица, О.С. Тарасова — обработка данных. А.С. Боровик, М.А. Печерица, О.Л. Виноградова, О.С. Тарасова — написание и редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shoemaker J.K., Gros R.* A century of exercise physiology: key concepts in neural control of the circulation // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2024. V. 124. № 5. P. 1323.
2. *Grotle A.K., Macefield V.G., Farquhar W.B. et al.* Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease // *Auton. Neurosci.* 2020. V. 228. P. 102698.
3. *Виноградова О.Л., Попов Д.В., Тарасова О.С. и др.* Эргорефлекс: сущность и механизмы // *Авиакосм. эколог. мед.* 2008. Т. 42. № 1. С. 5.
4. *Teixeira A.L., Vianna L.C.* The exercise pressor reflex: An update // *Clin. Auton. Res.* 2022. V. 32. № 4. P. 271.
5. *Fadel P.J., Raven P.B.* Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise // *Exp. Physiol.* 2012. V. 97. № 1. P. 39.
6. *Бравый Я.Р., Берсенева Е.Ю., Макаров В.А. и др.* Влияние силовых тренировок на проявление прессорного рефлекса со стороны рецепторов работающих мышц // *Авиакосм. эколог. мед.* 2011. Т. 45. № 1. С. 60.
7. *Ray C.A., Rea R.F., Clary M.P., Mark A.L.* Muscle sympathetic nerve responses to static leg exercise // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. № 4. P. 1523.
8. *Saito M.* Differences in muscle sympathetic nerve response to isometric exercise in different muscle groups // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1995. V. 70. № 1. P. 26.
9. *Swift H.T., O'Driscoll J.M., Coleman D.D. et al.* Acute cardiac autonomic and haemodynamic responses to leg and arm isometric exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2022. V. 122. № 4. P. 975.
10. *Sinoway L.I., Li J.* A perspective on the muscle reflex: Implications for congestive heart failure // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. № 1. P. 5.
11. *Fisher J.P., Young C.N., Fadel P.J.* Autonomic adjustments to exercise in humans // *Compr. Physiol.* 2015. V. 5. № 2. P. 475.
12. *Amann M., Runnels S., Morgan D.E. et al.* On the contribution of group III and IV muscle afferents to the circulatory response to rhythmic exercise in humans // *J. Physiol.* 2011. V. 589. № 15. P. 3855.
13. *Aimo A., Saccaro L.F., Borrelli C. et al.* The ergoreflex : how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease // *Eur. J. Heart Fail.* 2021. V. 23. № 9. P. 1458.
14. *Bunsawat K., Clifton H.L., Ratchford S.M. et al.* Cardiovascular responses to static handgrip exercise and postexercise ischemia in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Appl. Physiol.* 2023. V. 134. № 6. P. 1508.
15. *Crisafulli A.* The impact of cardiovascular diseases on cardiovascular regulation during exercise in humans: Studies on metaboreflex activation elicited by the post-exercise muscle ischemia method // *Curr. Cardiol. Rev.* 2017. V. 13. № 4. P. 293.
16. *Kaur J., Senador D., Krishnan A.C. et al.* Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2018. V. 314. № 1. P. H11.
17. *Helge J.W.* Arm and leg substrate utilization and muscle adaptation after prolonged low-intensity training // *Acta Physiol. (Oxf).* 2010. V. 199. № 4. P. 519.
18. *Sugawara J., Tanabe T., Miyachi M. et al.* Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: Comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography method // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 179. № 4. P. 361.
19. *Sjøgaard G., Savard G., Juel C.* Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1988. V. 57. № 3. P. 327.
20. *Lopez-Jaramillo P., Lopez-Lopez J.P., Tole M.C., Cohen D.D.* Muscular strength in risk factors for cardiovascular disease and mortality: a narrative review // *Anatol. J. Cardiol.* 2022. V. 26. № 8. P. 598.
21. *Takahashi Y., Kaji T., Yasui T. et al.* Ultrasonographic changes in quadriceps femoris thickness in women with normal pregnancy and women on bed rest for threatened preterm labor // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 17506.
22. *Smeuninx B., Elhassan Y.S., Sapey E., et al.* A single bout of prior resistance exercise attenuates muscle atrophy and declines in myofibrillar protein synthesis during bed-rest in older men // *J. Physiol.* 2023. doi: 10.1113/JP285130 (Online ahead of print).
23. *Makhnovskii P.A., Bokov R.O., Kolpakov F.A., Popov D.V.* Transcriptomic signatures and upstream regulation in human skeletal muscle adapted to disuse and aerobic exercise // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 3. P. 1208.
24. *Boulton D., Taylor C.E., Green S., Macefield V.G.* The metaboreflex does not contribute to the increase in muscle sympathetic nerve activity to contracting muscle during static exercise in humans // *J. Physiol.* 2018. V. 596. № 6. P. 1091.
25. *Hellsten Y., Nyberg M.* Cardiovascular adaptations to exercise training // *Compr. Physiol.* 2015. V. 6. № 1. P. 1.
26. *Elstad M., N  dland I.H., Toska K., Wall  e L.* Stroke volume decreases during mild dynamic and static exercise in supine humans // *Acta Physiol.* 2009. V. 195. № 2. P. 289.
27. *Fisher J.P., Ogoh S., Dawson E.A. et al.* Cardiac and vasomotor components of the carotid baroreflex control of arterial blood pressure during isometric exercise in humans // *J. Physiol.* 2006. V. 572. Pt. 3. P. 869.

28. *Nóbrega A.C.L., Williamson J.W., Garcia J.A., Mitchell J.H.* Mechanisms for increasing stroke volume during static exercise with fixed heart rate in humans // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 83. № 3. P. 712.
29. *Koba S., Xing J., Sinoway L.I., Li J.* Differential sympathetic outflow elicited by active muscle in rats // *Am. J. Physiol.* 2007. V. 293. № 4. P. H2335.
30. *Fisher J.P.* Autonomic control of the heart during exercise in humans: Role of skeletal muscle afferents // *Exp. Physiol.* 2014. V. 99. № 2. P. 300.
31. *Beaty O.* Carotid sinus and blood pressure control during hindlimb and forelimb contractions // *Am. J. Physiol.* 1985. V. 248. № 5. P. H688.
32. *Laginestra F.G., Favaretto T., Giuriato G. et al.* Concurrent metaboreflex activation increases chronotropic and ventilatory responses to passive leg movement without sex-related differences // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2023. V. 123. № 8. P. 1751.
11. *Fisher J.P., Young C.N., Fadel P.J.* Autonomic adjustments to exercise in humans // *Compr. Physiol.* 2015. V. 5. № 2. P. 475.
12. *Amann M., Runnels S., Morgan D.E. et al.* On the contribution of group III and IV muscle afferents to the circulatory response to rhythmic exercise in humans // *J. Physiol.* 2011. V. 589. № 15. P. 3855.
13. *Aimo A., Saccaro L.F., Borrelli C. et al.* The ergoreflex : how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease // *Eur. J. Heart Fail.* 2021. V. 23. № 9. P. 1458.
14. *Bunsawat K., Clifton H.L., Ratchford S.M. et al.* Cardiovascular responses to static handgrip exercise and postexercise ischemia in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Appl. Physiol.* 2023. V. 134. № 6. P. 1508.
15. *Crisafulli A.* The impact of cardiovascular diseases on cardiovascular regulation during exercise in humans: Studies on metaboreflex activation elicited by the post-exercise muscle ischemia method // *Curr. Cardiol. Rev.* 2017. V. 13. № 4. P. 293.
16. *Kaur J., Senador D., Krishnan A.C. et al.* Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 314. № 1. P. H11.
17. *Helge J.W.* Arm and leg substrate utilization and muscle adaptation after prolonged low-intensity training // *Acta Physiol. (Oxf).* 2010. V. 199. № 4. P. 519.
18. *Sugawara J., Tanabe T., Miyachi M. et al.* Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: Comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography method // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V. 179. № 4. P. 361.
19. *Sjøgaard G., Savard G., Juel C.* Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1988. V. 57. № 3. P. 327.
20. *Lopez-Jaramillo P., Lopez-Lopez J.P., Tole M.C., Cohen D.D.* Muscular strength in risk factors for cardiovascular disease and mortality: a narrative review // *Anatol. J. Cardiol.* 2022. V. 26. № 8. P. 598.
21. *Takahashi Y., Kaji T., Yasui T. et al.* Ultrasonographic changes in quadriceps femoris thickness in women with normal pregnancy and women on bed rest for threatened preterm labor // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 17506.
22. *Smeuninx B., Elhassan Y.S., Sapey E. et al.* A single bout of prior resistance exercise attenuates muscle atrophy and declines in myofibrillar protein synthesis during bed-rest in older men // *J. Physiol.* 2023. doi: 10.1113/JP285130 (Online ahead of print).
23. *Makhnovskii P.A., Bokov R.O., Kolpakov F.A., Popov D.V.* Transcriptomic signatures and upstream regulation in human skeletal muscle adapted to disuse

REFERENCES

1. *Shoemaker J.K., Gros R.* A century of exercise physiology: key concepts in neural control of the circulation // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2024. V. 124. № 5. P. 1323.
2. *Grotle A.K., Macefield V.G., Farquhar W.B. et al.* Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease // *Auton. Neurosci.* 2020. V. 228. P. 102698.
3. *Vinogradova O.L., Popov D.V., Tarasova O.S. et al.* Ergoreflex: the essence and mechanisms // *Human Physiology.* 2012. V. 38. № 7. P. 665.
4. *Teixeira A.L., Vianna L.C.* The exercise pressor reflex: An update // *Clin. Auton. Res.* 2022. V. 32. № 4. P. 271.
5. *Fadel P.J., Raven P.B.* Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise // *Exp. Physiol.* 2012. V. 97. № 1. P. 39.
6. *Bravyyi Y.R., Bersenev E.Y., Makarov V.A. et al.* Effect of strength training on pressor reflex responses from receptors in exercising muscles // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 7. P. 729.
7. *Ray C.A., Rea R.F., Clary M.P., Mark A.L.* Muscle sympathetic nerve responses to static leg exercise // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. № 4. P. 1523.
8. *Saito M.* Differences in muscle sympathetic nerve response to isometric exercise in different muscle groups // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1995. V. 70. № 1. P. 26.
9. *Swift H.T., O'Driscoll J.M., Coleman D.D. et al.* Acute cardiac autonomic and haemodynamic responses to leg and arm isometric exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2022. V. 122. № 4. P. 975.
10. *Sinoway L.I., Li J.* A perspective on the muscle reflex: Implications for congestive heart failure // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. № 1. P. 5.

- and aerobic exercise // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 3. P. 1208.
24. Boulton D., Taylor C.E., Green S., Macefield V.G. The metaboreflex does not contribute to the increase in muscle sympathetic nerve activity to contracting muscle during static exercise in humans // *J. Physiol.* 2018. V. 596. № 6. P. 1091.
 25. Hellsten Y., Nyberg M. Cardiovascular adaptations to exercise training // *Compr. Physiol.* 2015. V. 6. № 1. P. 1.
 26. Elstad M., N  dland I.H., Toska K., Wall  e L. Stroke volume decreases during mild dynamic and static exercise in supine humans // *Acta Physiol.* 2009. V. 195. № 2. P. 289.
 27. Fisher J.P., Ogoh S., Dawson E.A. et al. Cardiac and vasomotor components of the carotid baroreflex control of arterial blood pressure during isometric exercise in humans // *J. Physiol.* 2006. V. 572. Pt. 3. P. 869.
 28. N  brega A.C.L., Williamson J.W., Garcia J.A., Mitchell J.H. Mechanisms for increasing stroke volume during static exercise with fixed heart rate in humans // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 83. № 3. P. 712.
 29. Koba S., Xing J., Sinoway L.I., Li J. Differential sympathetic outflow elicited by active muscle in rats // *Am. J. Physiol.* 2007. V. 293. № 4. P. H2335.
 30. Fisher J.P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: Role of skeletal muscle afferents // *Exp. Physiol.* 2014. V. 99. № 2. P. 300.
 31. Beaty O. Carotid sinus and blood pressure control during hindlimb and forelimb contractions // *Am. J. Physiol.* 1985. V. 248. № 5. P. H688.
 32. Laginestra F.G., Favaretto T., Giuriato G. et al. Concurrent metaboreflex activation increases chronotropic and ventilatory responses to passive leg movement without sex-related differences // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2023. V. 123. № 8. P. 1751.

Changes in System Hemodynamics During Static Contractions of Upper and Lower Limb Muscles: Influence of Fatigue

A. S. Borovik^a, M. A. Pecheritsa^b, O. L. Vinogradova^a, O. S. Tarasova^{a, b, *}

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

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

*E-mail: ost.msu@gmail.com

The changes in blood pressure (BP) and heart rate (HR) during exercise grow with the development of muscle fatigue due to activation of the ergoreflex (ER), which is commonly assessed by post-exercise blood flow occlusion. However, this approach does not reproduce ER functioning in natural conditions and is of little use for testing ER from receptors of lower limb muscles, which differ from upper limb muscles in metabolic characteristics, and are also subject to more pronounced changes as a result of physical inactivity in various diseases. The aim of this study was to compare changes in systemic hemodynamics during “natural” ER activation with the development of severe fatigue in a test with rhythmic static contractions of thigh or forearm muscles until failure to work. Nine young men performed rhythmic isometric contractions of the knee extensors or the wrist flexors while maintaining a given load level (40% of the maximum voluntary effort) in a 20 s contraction/20 relaxation mode until fatigue (work duration in both tests was about 30 min). During the tests, systemic BP (Finapres), stroke volume (SV, ModelFlow algorithm) and ECG were continuously recorded. Rhythmic contractions of both muscle groups were accompanied by an increase in BP and HR, while SV decreased. As fatigue developed, the changes in BP and SV during muscle contraction became more pronounced. Importantly, during contractions of the thigh muscles, fatigue potentiated an increase in BP because of an increase in total peripheral resistance, and during contractions of the forearm muscles, because of an increase in cardiac output. Thus, fatigue of various muscle groups is accompanied by activation of different components of the ER – vascular component during lower limb exercise and cardiac component during upper limb exercise. The results obtained must be considered when developing methods for assessing hemodynamic control in cardiovascular diseases, which are often associated with changes in both skeletal muscles and the functioning of the ergoreflex.

Keywords: muscle contractions, systemic hemodynamics, ergoreflex, metaboreflex, mechanoreflex.

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ДЫХАНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОГНИТИВНОЙ ЗАДАЧИ ДВУХ УРОВНЕЙ СЛОЖНОСТИ

© 2024 г. Е. А. Крикленко*, А. В. Ковалева

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

*E-mail: kriklenko_ea@academpharm.ru

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.

После доработки 02.04.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

Исследование посвящено изучению изменения вариабельности ритма сердца (ВРС) и частоты дыхания (ЧД) при выполнении когнитивной задачи двух уровней сложности. Был использован временной, частотный и нелинейный анализ ритма сердца. Установлено, что ЧД и ряд показателей ВРС (ЧСС, *SDNN*, *RMSSD*, *SD2*, *SD2/SD1*) изменяются при увеличении умственной нагрузки, однако при этом не демонстрируют статистически достоверных различий на протяжении всего периода измерения. В связи с этим впервые для когнитивных исследований был применен интегративный показатель, связывающий параметры сердца и дыхания, физиологическая цена деятельности (ФЦД), который ранее использовался в работах со спортсменами при выполнении ими физических упражнений до отказа. Изменение ФЦД показало, что различия между простой и сложной задачами можно выявить во время всех блоков исследования. Таким образом, установлено, что разница в функциональном состоянии человека в процессе выполнения непрерывного задания двух уровней сложности наиболее достоверно выявляется при использовании интегративного показателя ФЦД, отражающего совокупное изменение активности дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма относительно предыдущего периода относительного покоя.

Ключевые слова: ВРС, дыхание, кардиореспираторные взаимодействия, когнитивная нагрузка, чтение, физиологическая цена деятельности.

DOI: 10.31857/S0131164624040082 **EDN:** BSWASY

Мониторинг и непрерывная регистрация физиологических показателей во время реальных рабочих процессов может позволить оперативно получить информацию о динамике функционального состояния человека и объективно оценить субъективную сложность текущего задания [1]. Поведение человека, в том числе и профессиональное, представляет собой непрерывный процесс, в котором этапы с высокой когнитивной нагрузкой (более сложные задачи) чередуются с относительным функциональным покоем.

При этом при оценке деятельности человека внутри рабочего процесса важно учитывать не только психофизиологическое напряжение в начале и по завершении работы, но и физиологические затраты на промежуточных этапах деятельности. Однако в реальных условиях исследователю сложно разделить непрерывный рабочий процесс на отдельные этапы, так как нет явных маркеров,

указывающих на то, что важная часть деятельности завершена. Поэтому одной из задач настоящей работы стало создание эталонной исследовательской модели процесса деятельности, в которую были включены равные по времени последовательные блоки задач с высокой когнитивной нагрузкой и периоды относительного покоя (отсутствие когнитивной нагрузки). При этом характер задач был привычен для испытуемых, и также позволял вести непрерывную запись физиологических показателей.

При выполнении задач, отличающихся по уровню сложности, физиологические показатели проявляют разную чувствительность. Наиболее информативными считаются показатели работы сердца и дыхания, а также их взаимодействие между собой [2]. Для изучения влияния когнитивной нагрузки на человека, которую можно определить как ресурс, требуемый для обработки информации

при выполнении задачи [3], часто используют различные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), отражающие изменение различных регуляторных влияний в организме человека в процессе умственной деятельности. Как правило, для оценки такой нагрузки применяют частотный (спектральный), временной и, крайне редко, нелинейный методы анализа ритма сердца [4, 5].

Однако, в связи с тем, что сердце иннервируется обеими ветвями вегетативной нервной системы [6, 7] и на его работу оказывают воздействие различные экстракардиальные влияния [8], довольно сложно определить, какое из звеньев регуляции преобладает в данный момент на основании одних только показателей ВРС. Тем не менее общепринятыми считаются представления о том, что при выполнении тяжелой работы в регуляторных механизмах сердечной деятельности доминируют симпатические влияния, а в состоянии функционального покоя — парасимпатические [8, 9].

Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в процессе оценки умственной нагрузки используется наиболее часто. Так, отмечено, что ЧСС увеличивается при росте требований со стороны задачи [10], в ситуациях множественных задач [11] и при предъявлении дополнительной нагрузки на рабочую память [12]. Однако изменения ЧСС в зависимости от трудности задания позволяют достоверно различать только самый низкий и самый высокий уровни нагрузки [13].

В ряде работ указывается, что при увеличении сложности когнитивной задачи происходит снижение мощности как высокочастотного (*HF*), так и низкочастотного (*LF*) компонента спектра ритма сердца [13–15]. По современным представлениям мощность спектра ритма сердца, включая *LF* компонент, преимущественно обусловлена парасимпатическими влияниями [16] и частично барорецепторными механизмами [7, 17]. Таким образом, снижение спектральной мощности во время умственной нагрузки может отражать увеличение симпатических и/или уменьшение парасимпатических влияний на сердце [18].

По данным ряда авторов, количественные показатели ВРС могут быть примерно одинаковыми при различных паттернах изменений ритма сердца [19–21]. Известно, что на показатели ВРС, особенно на спектральные характеристики, значительное влияние оказывают параметры дыхания (в том числе степень выраженности дыхательной синусовой аритмии). Наличие тесных кардиореспираторных взаимодействий позволяет утверждать, что для правильной интерпретации результатов анализа ВРС (в первую очередь спектрального) необходимо учитывать частоту и паттерн дыхания при выполнении когнитивных задач. Для оценки взаимодействия ритма сердца и дыхания применяют

различные параметры ВРС [22, 23]. Считается, что системные взаимодействия между активностью сердца и дыхания наиболее ярко проявляются в высокочастотном компоненте спектра ритма сердца — *HF*-волнах [24], которые также называют дыхательными волнами.

Среди измеряемых параметров дыхания (частота и амплитуда дыхательных движений, состав и объем выдыхаемого воздуха) в когнитивных исследованиях чаще всего используют частоту дыхания (ЧД) [25]. Выявлено, что этот показатель растет с увеличением сложности задания, например, на симуляторе диспетчерской деятельности при изменении объема и плотности трафика [26], а также при выполнении арифметических задач [27]. Однако при непрерывной и длительной умственной нагрузке ЧД увеличивается только в первые 30 мин наблюдения и далее не изменяется, что затрудняет использование этого показателя в исследованиях деятельности человека в реальных условиях [28]. Кроме того, ЧД входит в различные интегративные показатели, отражающие кардиореспираторные взаимодействия [29, 30].

Одним из примеров кардиореспираторных взаимодействий является предложенный еще в 80-х гг. интегративный показатель физиологической цены деятельности (ФЦД), включающий в себя относительные сдвиги ЧСС и ЧД во время выполнения заданий относительно периода покоя [31]. ФЦД отражает представление о процессе деятельности как о совокупности предыдущих промежуточных этапов — так называемых "системоквантов поведения" [32], и, как следствие, о достигнутых внутри этих этапов результатах. Данный подход был отражен в дизайне настоящего исследования: каждый блок заданий разделен на равные по времени промежутки когнитивной нагрузки и покоя. Физиологический смысл ФЦД представляет собой, так называемый вектор "обобщенного вегетативного сдвига" как совокупность отклонений показателей физиологических функций (в данном случае это ЧСС и ЧД) в процессе деятельности от фоновых значений (периодов относительного покоя) [33].

Таким образом, по-прежнему актуальна задача выявления периодов с большей или меньшей нагрузкой на человека в процессе деятельности, оценки физиологических затрат для достижения высокого результата, прогнозирования снижения результативности и/или перенапряжения систем регуляции. Несмотря на то, что многие считают параметры ритма сердца, дыхания, а также показатели их взаимодействия одними из наиболее удобных и чувствительных для оценки степени нагруженности деятельности, в литературе нет единого представления о том, какие из показателей ВРС и кардиореспираторных взаимодействий наиболее информативны в отношении различения когнитивной нагрузки по уровню сложности.

Целью данного исследования было изучение динамики ЧД и ВРС, а также интегративного показателя "физиологическая цена деятельности" при выполнении когнитивной задачи двух уровней сложности на примере чтения прямого и перевернутого текста.

МЕТОДИКА

В исследование были включены 18 здоровых добровольцев (10 женщин), средний возраст 20.7 лет ($SD = 2.67$), без заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, системной гипертензии или других состояний в анамнезе, которые могли бы потенциально повлиять на показатели ВРС. Все участники были соматически здоровы, отрицали наличие вредных привычек и не имели неврологических проблем на момент исследования.

Исследование проводили в отдельной комнате в контролируемых условиях: в дневное время при постоянной температуре. Запись физиологических показателей осуществляли непрерывно во время всего исследования с помощью полиграфа фирмы *ThoughtTechnology* (Канада). Длительность исследования для одного испытуемого составляла 9 мин.

После инструктажа и закрепления фотоплетизмографического (ФПГ) и пневмографического датчиков начиналась непрерывная запись физиологических показателей, которая завершалась только по окончании исследования. Участникам

предлагали последовательно выполнить три блока упражнений, состоящих из равных по времени (60 с) этапов: периода относительного покоя, простого задания и сложного задания. Общая схема эксперимента и пример записи физиологических показателей представлены на рис. 1.

В качестве простого когнитивного задания участники исследования выполняли упражнение на чтение текста в обычной ориентации (прямого текста), а в качестве сложного – чтение геометрически измененного (перевернутого на 180°) текста. Во время периода покоя участники смотрели на фотографию пейзажа на экране монитора. Тексты (шрифт Arial) предъявляли на мониторе 15 с помощью программы *Microsoft Power Point* в режиме непрерывной автоматической презентации. Все тексты представляли собой описание природных достопримечательностей и были предварительно проверены на удобство чтения и простоту восприятия на ресурсе <https://readability.io/>. Внутри одного блока упражнений перевернутый текст был продолжением прямого текста, но на каждом из последующих блоков тексты различались. Ни один из участников исследования ранее не встречался с таким заданием, как чтение геометрически измененного текста.

Субъективную сложность задания оценивали с помощью самооценки после окончания исследования. Испытуемым предлагали отнести выполненное задание к одной из двух категорий: "сложное

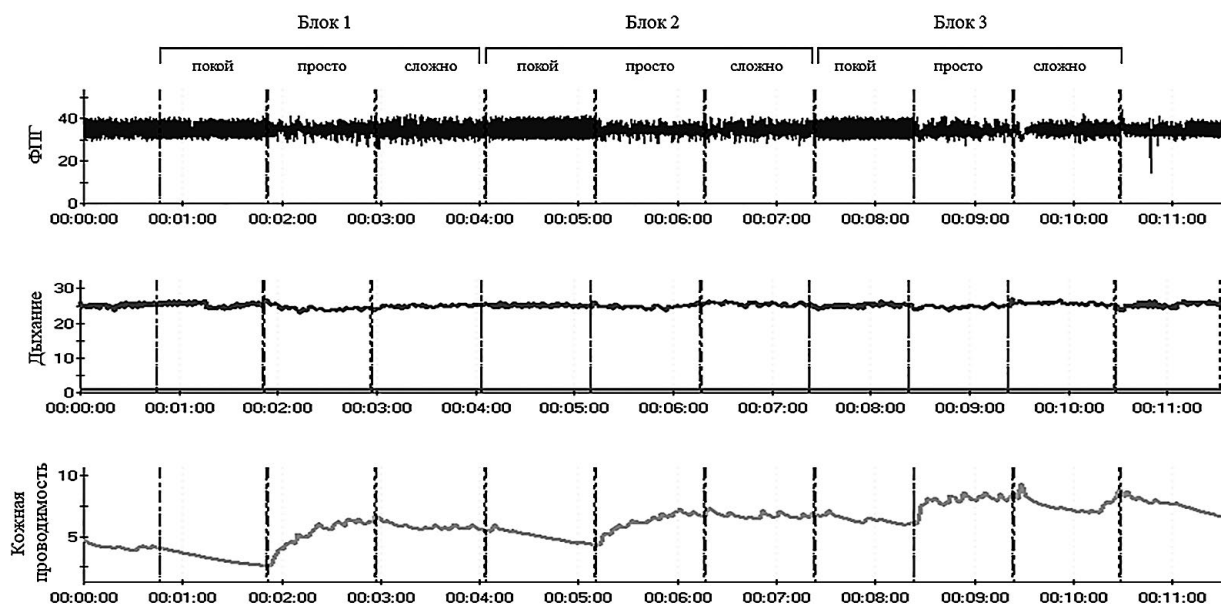


Рис. 1. Схема исследования с примерами реальной непрерывной записи физиологических показателей в процессе выполнения задания двух уровней сложности.

Кожная проводимость в данной работе не анализировалась.

Таблица 1. Описание используемых показателей ВРС и ЧД

Показатели	Единицы измерения	Описание
<i>HR</i>	[уд./мин]	Частота сердечных сокращений (ЧСС)
<i>SDNN</i>	[мс]	Стандартное отклонение <i>RR</i> интервалов
<i>RMSSD</i>	[мс]	Квадратный корень из среднего квадрата разности значений соседних <i>RR</i> интервалов
<i>pNN50</i>	[%]	Число пар <i>RR</i> интервалов с разностью более 50 мс в % к общему числу <i>RR</i> интервалов в записи
<i>LF%</i>	[%]	Относительная мощность низкочастотных (0.04–0.15 Гц) составляющих спектра ритма сердца
<i>HF%</i>	[%]	Относительная мощность высокочастотных (0.15–0.4 Гц) составляющих спектра ритма сердца
<i>LF n.u.</i>	—	Мощность низкочастотного составляющего спектра ритма сердца в нормализованных единицах измерения
<i>HF n.u.</i>	—	Мощность высокочастотного составляющего спектра ритма сердца в нормализованных единицах измерения
<i>LF/HF</i>	—	Соотношение низкочастотных и высокочастотных волн в спектре ритма сердца
<i>SD1</i>	[мс]	На графике Пуанкаре стандартное отклонение перпендикулярно линии тождества
<i>SD2</i>	[мс]	На графике Пуанкаре стандартное отклонение вдоль линии тождества
<i>SD1/SD2</i>	—	Соотношение между <i>SD2</i> и <i>SD1</i>
<i>ApEn</i>	—	Приблизительная энтропия
<i>SampEn</i>	—	Выборочная энтропия
ЧД	раз/мин	Частота дыхания (абдоминальный датчик)

задание" или "простое задание". Объективную сложность задания оценивали по скорости чтения (количество слов в минуту) прямого и перевернутого текста.

Ритм сердца регистрировали при помощи ФПГ-датчика, закрепленного на большом пальце левой руки. Поскольку спектр ритма сердца, полученный в результате анализа пульсовой волны (ФПГ), сопоставим со спектром ритма сердца, полученным из записей ЭКГ, особенно у здоровых испытуемых в состоянии покоя [34, 35], для анализа ВРС можно использовать ФПГ-сигнал вместо ЭКГ. Таким образом, из "сырого" сигнала фотоплетизмограммы были выделены *PP* (*pulse-to-pulse*) интервалы при помощи программного обеспечения *Biograph Infiniti*. Затем ряд кардиоинтервалов обрабатывали тремя видами анализа ВРС (временной,

спектральный и нелинейный) с использованием программного обеспечения *Kubios HRV Standard* (версия 3.5.0) [36].

В дальнейшем анализе использовали вычисленные показатели ВРС, а также параметры частоты абдоминального дыхания, зарегистрированные при помощи пневмографического датчика (табл. 1).

В качестве интегративного показателя, связывающего параметры сердечной деятельности и дыхания, использовали показатель ФЦД [31]. Расчет ФЦД (ρ , %) производили по следующей формуле:

$$\rho = \sqrt{\sigma_{\text{ЧСС}}^2 + \sigma_{\text{ЧД}}^2}, \quad (1)$$

где $\sigma_{\text{ЧСС}} = 100\% \times (\text{ЧСС}_{\text{н}} - \text{ЧСС}_{\text{фон}}) / \text{ЧСС}_{\text{фон}}$; $\sigma_{\text{ЧД}} = 100\% \times (\text{ЧД}_{\text{н}} - \text{ЧД}_{\text{фон}}) / \text{ЧД}_{\text{фон}}$ ($\text{ЧСС}_{\text{н}}$ — частота сердечных сокращений при нагрузке; $\text{ЧСС}_{\text{фон}}$ — частота сердечных сокращений в покое).

Физиологические показатели во время чтения оценивали относительно предшествующего состояния участников исследования. Относительные изменения показателей рассчитывали по следующей формуле:

$$X = (X_n - X_0) / X_0, \quad (2)$$

где X_n — значение текущего показателя, а X_0 — значение показателя в предшествующем состоянии (покой или простое задание) для данного испытуемого.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Упражнение "чтение перевернутого на 180° текста" все испытуемые ($n = 18$) оценили как "сложное задание". Субъективная оценка сложности была подтверждена объективными показателями скорости чтения: средняя скорость чтения простого текста составила 135 слов/мин ($SD = 16.78$); средняя скорость чтения перевернутого текста составила 54 слова/мин ($SD = 23.98$), $p < 0.01$).

В связи с небольшим объемом выборки для оценки статистических различий между значениями ВРС и ЧД во время покоя и выполнения когнитивных заданий использовался непараметрический ранговый критерий Уилкоксона (уровень статистической значимости (p) принимали равным 0.001 и 0.05).

Изменения временных показателей ВРС. Во время выполнения как сложного, так и простого задания, $SDNN$, $RMSSD$, $pNN50$ уменьшались относительно предыдущего периода покоя, а ЧСС увеличивалась (табл. 2). При этом уровни статистической значимости во всех блоках исследования достигают только показатели ЧСС. Изменения $SDNN$ достоверно отражали отличия простого задания от периода покоя в двух первых блоках, а в третьем блоке измерений показывали отличия сложного задания от состояния покоя. Показатели $RMSSD$ и $pNN50$ во втором блоке исследования значимо различались в простом задании относительно периода покоя.

При сравнении простого и сложного этапов между собой можно отметить, что ЧСС уменьшалась во время выполнения сложного задания в первом блоке и увеличивалась во втором и третьем блоке исследования относительно простого задания. Показатели $SDNN$, $RMSSD$ и $pNN50$ увеличивались во время выполнения сложного задания по сравнению с простым. Уровни статистической значимости изменения временных показателей ВРС при сравнении сложного и простого заданий достигали только при первом предъявлении когнитивной нагрузки.

Изменения показателей спектрального анализа ритма сердца. В настоящем исследовании показатели спектрального анализа ритма сердца не достигли статистической значимости при изменении

сложности задания, поэтому при их описании можно лишь говорить о проявленных тенденциях. Так, мощность низкочастотного компонента спектра ритма сердца ($LF\%$) во время чтения как простого, так и перевернутого текста увеличивалась относительно периода покоя в первом блоке измерений, а мощность высокочастотного ($HF\%$) уменьшалась (табл. 2). Однако далее $LF\%$ при выполнении простого задания во втором и третьем блоке, а также сложного в третьем блоке уменьшалась. Показатель $HF\%$ изменялся противоположным образом. Мощности низкочастотного и высокочастотного составляющих спектра ритма сердца в нормализованных единицах ($LF\text{ n.u.}$ и $HF\text{ n.u.}$) изменялись аналогичным образом. Отношение LF/HF значительно уменьшалось в первом блоке во время выполнения простого упражнения относительно предыдущего периода покоя, и увеличивалось во время выполнения сложного задания. Во втором блоке отношение LF/HF росло относительно покоя при чтении как прямого, так и перевернутого текста, а в третьем блоке снижалось.

При сравнении простого и сложного задания между собой $LF\%$ и LF/HF росли во время чтения сложного текста во всех трех блоках исследования, а $LF\text{ n.u.}$ во время первого и второго блока. Мощность $HF\%$ увеличивалась в третьем блоке, а $HF\text{ n.u.}$ во втором и третьем блоке во время выполнения сложного задания.

Изменения нелинейных показателей ВРС. Показатель ширины облака Пуанкаре $SD1$ в первом блоке предъявления нагрузки при выполнении сложного задания увеличивался относительно предыдущего периода покоя (табл. 2), на всех остальных участках уменьшался (статистически значимо во втором блоке). Показатель длины облака Пуанкаре $SD2$ уменьшался при когнитивной нагрузке на протяжении всей записи, но статистической значимости этот тренд достигал в первом и втором блоках исследования при сравнении простого задания и периода покоя и в третьем блоке исследования при сравнении сложного задания с покоем. Отношение $SD2/SD1$ уменьшалось при чтении во всех блоках кроме второго, но значимости не достигало. Аппроксимированная энтропия ритма сердца ($ApEn$) росла во всех блоках (значимо в первом блоке при сравнении простого задания и этапа покоя и во втором блоке при выполнении всех заданий по сравнению с периодом покоя). Выборочная энтропия ритма сердца ($SampEn$) росла в первом и третьем блоке исследования при сравнении всех видов нагрузки с покоем, а во втором блоке падала, однако указанные изменения не достигали уровня статистической значимости.

При сравнении простого и сложного задания между собой значения $SD1$ и $SD2$ увеличивались во всех блоках, кроме третьего для $SD2$. $ApEn$ уменьшалась, а $SampEn$ росла в первом и третьем блоке.

Таблица 2. Изменение показателей ВРС и ЧД при выполнении простого и сложного упражнения

Показатель		Блок 1			Блок 2			Блок 3		
		Фон	Просто	Сложно	Фон	Просто	Сложно	Фон	Просто	Сложно
ЧД	<i>M</i>	13.246	13.214	13.161*, #	13.157	13.111*	13.081*	13.059	13.053	13.044
	<i>m</i>	±0.244	±0.225	±0.219	±0.231	±0.229	±0.224	±0.239	±0.230	±0.219
ЧСС	<i>M</i>	83.889	96.444*	91.333*, #	80.889	90.222*	90.944*	82.611	86.444	89.500*
	<i>m</i>	±2.460	±3.098	±2.498	±2.373	±2.852	±2.605	±2.471	±3.181	±2.694
SDNN	<i>M</i>	58.467	46.478*	55.317	64.850	48.894*	57.894	63.544	53.611	50.256*
	<i>m</i>	±5.848	±6.825	±6.205	±6.427	±5.697	±7.676	±7.683	±5.664	±5.687
RMSSD	<i>M</i>	49.289	45.506	52.800	56.006	41.794*	52.039	55.144	45.822	48.172
	<i>m</i>	±6.038	±8.223	±7.273	±7.073	±5.761	±8.273	±7.844	±6.226	±6.813
pNN50	<i>M</i>	23.697	18.344	23.081#	26.522	17.241	21.351	23.797	18.282	19.804
	<i>m</i>	±4.405	±5.059	±4.455	±4.076	±3.818	±4.842	±4.255	±3.739	±4.163
LF%	<i>M</i>	54.805	56.612	62.877	56.644	52.345	61.053	61.105	54.712	54.224
	<i>m</i>	±4.033	±3.337	±3.188	±3.769	±4.174	±3.957	±3.596	±3.859	±4.736
HF%	<i>M</i>	37.689	36.857	30.219	35.564	38.359	34.352	32.869	38.468	41.061
	<i>m</i>	±4.864	±4.002	±2.775	±3.441	±4.941	±3.792	±3.763	±4.469	±4.803
LF n.u.	<i>M</i>	59.839	60.963	67.294	60.981	58.469	63.861	65.084	59.145	56.813
	<i>m</i>	±4.790	±3.909	±3.039	±3.693	±4.936	±4.067	±3.891	±4.496	±5.078
HF n.u.	<i>M</i>	40.052	38.932	32.676	38.979	41.469	35.579	34.867	40.812	43.099
	<i>m</i>	±4.791	±3.908	±3.039	±3.687	±4.923	±4.305	±3.883	±4.488	±5.067
LF/HF	<i>M</i>	2.360	2.135	2.573	2.057	2.220	2.537	2.730	2.045	2.139
	<i>m</i>	±0.530	±0.383	±0.392	±0.350	±0.494	±0.496	±0.567	±0.375	±0.479
SD1	<i>M</i>	35.153	31.841	35.706	39.988	28.765*	34.018	37.688	32.576	33.218
	<i>m</i>	±4.563	±6.180	±5.039	±5.353	±4.230	±5.365	±5.682	±4.704	±5.022
SD2	<i>M</i>	74.776	57.159*	67.518#	82.094	61.000*	67.812	79.135	67.871	61.224*
	<i>m</i>	±7.780	±8.439	±8.106	±8.382	±7.563	±8.728	±10.131	±7.264	±7.179
SD1/SD2	<i>M</i>	2.349	2.078	2.087	2.263	2.368	2.165	2.291	2.252	2.035#
	<i>m</i>	±0.166	±0.137	±0.147	±0.130	±0.166	±0.118	±0.137	±0.113	±0.152
ApEn	<i>M</i>	0.543	0.607*	0.604	0.542	0.592*	0.603*	0.556	0.588	0.581
	<i>m</i>	±0.021	±0.021	±0.021	±0.016	±0.018	±0.025	±0.018	±0.023	±0.017
SampEn	<i>M</i>	1.582	1.570	1.629	1.566	1.541	1.460	1.539	1.550	1.645
	<i>m</i>	±0.059	±0.060	±0.077	±0.078	±0.146	±0.093	±0.073	±0.059	±0.135

Примечание: *M* – среднее арифметическое, *m* – ошибка среднего, * – сравнение с предыдущим фоном, # – сравнение сложного с простым. Достоверные значения выделены жирным шрифтом. Уровень статистической значимости (*p*) принимали равным 0.05 и 0.001.

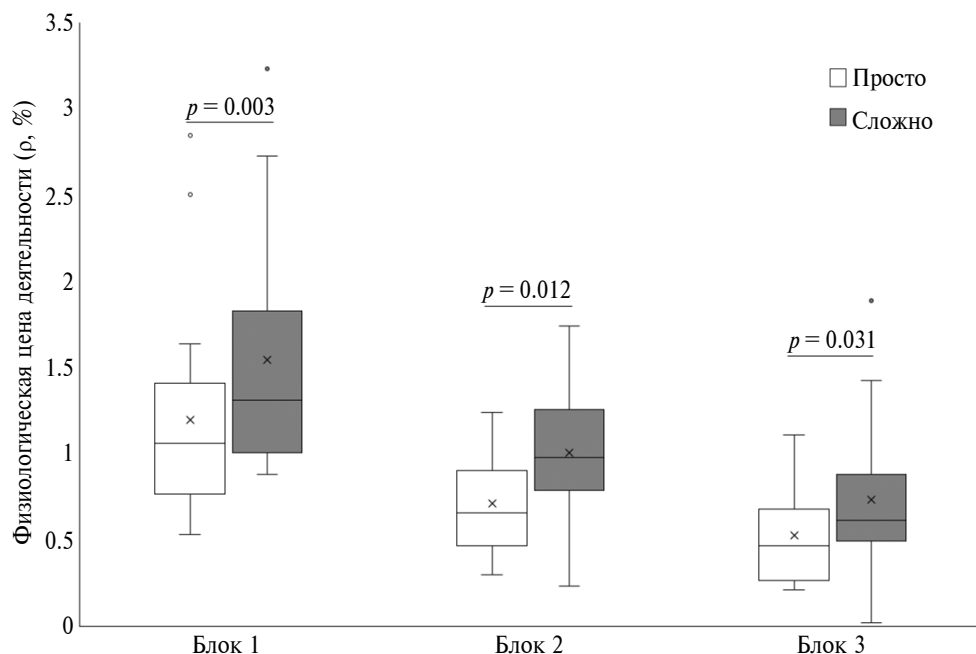


Рис. 2. Физиологическая цена выполнения простого и сложного задания.

Использован непараметрический ранговый критерий Уилкоксона. Уровень статистической значимости (p) принимали равным 0.05.

Статистической значимости изменения энтропии не достигали.

Изменения частоты дыхания. ЧД при выполнении сложного задания значительно снижалась относительно предыдущего периода покоя во время всех блоков исследования, достигая значимости в первом и втором блоках (табл. 2). При сравнении простого и сложного заданий между собой отмечалось статистически значимое уменьшение ЧД при чтении перевернутого текста по сравнению с обычным текстом в первом блоке исследования.

Изменения физиологической цены деятельности. В связи с тем, что ни один из измеренных физиологических параметров не показал статистических значимых различий между простым и сложным заданием во время всех блоков исследования, нами был применен интегративный показатель, связывающий ЧСС и ЧД – ФЦД (по С.Я. Классиной и Н.А. Фудину) [31]. На рис. 2 представлено сравнение значений ФЦД при чтении прямого текста (простое задание) и перевернутого на 180° текста (сложное задание).

От блока к блоку наблюдалось последовательное снижение ФЦД, однако значение этого показателя при выполнении сложных заданий (чтение перевернутого текста) достоверно выше, чем при выполнении простых (чтение прямого текста). Эта разница демонстрировала статистическую значимость на протяжении всех блоков исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе изучался вопрос о значимости изменений широкого перечня показателей ВРС (полученных по результатам временного, спектрального и нелинейного анализа), параметров дыхания и интегрального показателя (ФЦД), включающего в себя сдвиги как по ЧСС, так и по ЧД в процессе деятельности относительно предыдущего исходного состояния при изменении сложности когнитивного задания. В исследовании сложность задания моделировалась изменением ориентации текста – переворачиванием его на 180°.

Сложность деятельности определялась как по субъективному показателю (самооценка испытуемых после выполнения задания), так и по объективной оценке скорости чтения. На основании литературных данных можно было ожидать, что увеличение сложности будет значимо отражаться в изменении временных, нелинейных и, в особенности, частотных характеристиках ВРС. Однако наиболее чувствительными к изменению умственной нагрузки в настоящем исследовании оказались такие показатели временного анализа ВРС, как *SDNN* и *RMSSD*, которые статистически значимо уменьшались при увеличении сложности когнитивного задания. Кроме того, нами было отмечено увеличение ЧСС. Полученные результаты согласуются с описанными ранее данными [10–12] и могут быть связаны со снижением парасимпатического

тонуса при увеличении нагрузки [18]. Кроме того, на некоторых этапах наблюдались изменения нелинейных показателей ВРС, отражающих неравномерную динамику ритма сердца во время нагрузки [37]. При этом не было отмечено статистически достоверных изменений частотных (спектральных) характеристик ВРС, которые наиболее часто используются в когнитивных исследованиях [38]. Так, например, в работе О.С. Глазачева и др. [39] показано, что моделирование психоэмоционального напряжения в виде устного счета приводило к значимому росту ЧСС, снижению значения моды кардиоинтервалов, увеличению амплитуды моды, росту мощности VLf -компонента спектра ритма сердца, уменьшению мощности HF -волн и росту отношения LF/HF , что авторы интерпретируют как рост симпатoadrenalовой активации. Однако в данной работе нагрузка не дифференцировалась по уровню сложности. Результаты нашего исследования также демонстрируют значимый рост ЧСС, снижение ЧД, снижение показателей временного анализа ВРС, рост энтропии сердечного ритма, однако отсутствуют значимые изменения в спектральных характеристиках при выполнении задания на чтение (табл. 2). При этом различить более простое и более сложное задание в процессе деятельности оказалось возможно не по всем проанализированным показателям ВРС.

ЧД на сложных этапах когнитивного задания демонстрировала тенденцию к снижению относительно периода покоя, что отличается от динамики данного показателя при физической нагрузке [31] и не всегда согласуется с предыдущими исследованиями, в которых показано, что периоды умственной нагрузки характеризуются учащенным дыханием и более высокой минутной вентиляцией легких [25]. Однако статистической значимости снижения ЧД в нашем исследовании не достигало.

Можно предположить, что подобная динамика показателей ВРС и ЧД во время чтения прямого и перевернутого текста указывает на то, что "сложность" задания в нашем случае являлась недостаточной для выраженных сдвигов функционального состояния, которые в свою очередь можно было зафиксировать доступными способами. Однако динамика показателя ФЦД позволяет выявить различия в физиологическом обеспечении выполнения простого и сложного задания. В основе количественной меры данного показателя лежат относительные сдвиги значений ЧСС и ЧД [31, 40], но следует учитывать, что ранее он использовался в изучении физической нагрузки, у спортсменов в работе "до отказа" и продемонстрировал свою информативность в этой области. В исследованиях когнитивных функций и умственной нагрузки этот показатель был применен впервые. Понятие "физиологическая цена" (ρ , %) рассматривается как обобщенная мера перестроек вегетативных

функций в процессе достижения этапного результата деятельности [41, 42], что позволяет предположить ее информативность для оценки физиологических затрат не только при физической, но и при умственной деятельности, что было продемонстрировано в настоящем исследовании.

ФЦД статистически значимо увеличивалась при переходе от покоя к выполнению простого задания, и далее росла при переходе к сложному заданию в каждом экспериментальном блоке (первое, второе и третье чтение). При первом чтении ФЦД была максимальна, что можно объяснить мобилизацией и ориентировочной реакцией испытуемого на новое для него упражнение. Далее (от первого блока к последующим) ФЦД снижается, что может являться отражением привыкания испытуемого к выполняемой нагрузке. Однако при выполнении как первого, так и последующих заданий имеется значимое отличие значения физиологической цены простого и сложного упражнения по сравнению с предыдущим периодом покоя.

Организация экспериментальной части исследования в виде трех последовательных блоков чтения прямого (простое задание) и перевернутого (сложное задание) текста с предварительным периодом покоя позволило выявить не только непосредственные изменения физиологических показателей при переходе от покоя к выполнению задания, но и динамику при повторном чтении. Выраженные изменения в первом блоке, очевидно, отражают ориентировочную реакцию в виде выраженной мобилизации ресурсов вне зависимости от сложности выполняемой задачи. При последующих заданиях (блок 2 и блок 3) происходит формирование новой функциональной системы физиологического обеспечения как привычного простого задания (чтение текста обычной ориентации), так и непривычного действия (чтение перевернутого текста). В результате можно наблюдать уменьшение признаков неспецифической активации и возможность различить более простое и более сложное задание по физиологическим сдвигам. Сходную динамику мы наблюдали в предыдущем исследовании при анализе кожной проводимости, которая, в отличие от сложной регуляции сердечного ритма, зависит только от симпатических влияний [43]. На такой же модели чтения было продемонстрировано, что средние значения кожной проводимости при первом чтении значимо отличались от фона как при простом, так и при сложном задании. На последующих этапах значимо от предыдущего фона отличались показатели во время сложного чтения (перевернутый текст), а между собой простое и сложное предъявление текста значимо отличалось по показателю кожной проводимости все три раза последовательного предъявления нагрузки [43]. То есть можно предположить снижение симпатической активации по мере угасания ориентировочной реакции

и последующей адаптации к задаче, но сохранение роста напряжения при выполнении более сложного задания по сравнению с более простым.

Не вызывает сомнений, что уровень напряженности физиологических систем при выполнении той или иной деятельности и, соответственно, ее физиологическая цена находит свое отражение в регистрируемых показателях состояния физиологических систем организма. Еще в 90-х гг. в работах С.К. Судакова отмечалось, что наиболее информативными, неинвазивными и легко регистрируемыми показателями функционального состояния человека являются ритм сердца, параметры дыхания, а также их взаимодействие между собой, в частности кардиореспираторная синхронизация [2]. Однако параметры дыхания (в частности его частота) в исследованиях редко учитывают. В отдельных работах используют индекс Хильдебрандта — отношение частоты сердечных сокращений к частоте дыхания (ЧСС/ЧД) [29, 30, 44]. В нашем исследовании был использован показатель ФЦД, поскольку данный интегральный показатель включает в себя ЧСС и ЧД не только в фоне, но и во время выполнения заданий [31]. Физиологический смысл значения данного показателя состоит в том, что он является количественной мерой интенсивности изменений, происходящих в функциональной системе в процессе достижения полезного приспособительного результата, т.е. его физиологической ценой [33].

Таким образом, при анализе изменений ФЦД было установлено, что этот индекс позволяет достоверно выявлять различия между сравнительно простой и более сложной когнитивной нагрузкой в модели чтения прямого и перевернутого текста на всех этапах исследования независимо от угасания ориентировочной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании продемонстрировано, что из всех проведенных трех видов анализа ритма сердца только единичные показатели позволяют различить простое и сложное задание. Следовательно, можно утверждать, что использование только одного метода анализа ритма сердца (в частности, спектральных характеристик) при оценке когнитивной деятельности без учета результатов других видов анализа ВРС (временного и нелинейного), а также параметров дыхания может привести к неверной интерпретации результатов из-за отсутствия динамики при незначительных изменениях характера нагрузки.

При изучении изменений физиологического состояния человека в процессе выполнения непрерывной и неравномерной по сложности деятельности более информативными представляются интегральные индексы, включающие в себя показатели

работы нескольких систем организма. В данном исследовании была продемонстрирована возможность применения показателя "физиологическая цена деятельности" (по С.Я. Классиной и Н.А. Фудину), включающего в себя изменения ЧСС и ЧД, в качестве объективного индикатора сложности когнитивной задачи на примере чтения прямого и перевернутого текста.

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 биоэтическим комитетом НИИ Нормальной физиологии им. П.К. Анохина (Москва), протокол № 38/1 от 11.05.2023 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Charles R.L., Nixon J. Measuring mental workload using physiological measures: A systematic review // *Appl. Ergon.* 2019. V. 74. P. 221.
2. Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. М.: Горизонт, 1998. 263 с.
3. Liang S.F.M., Rau C.L., Tsai P.F., Chen W.S. Validation of a task demand measure for predicting mental workloads of physical therapists // *Int. J. Ind. Ergon.* 2014. V. 44. № 5. P. 747.
4. Hao T., Zheng X., Wang H. et al. Linear and nonlinear analyses of heart rate variability signals under mental load // *Biomed. Signal. Process Control.* 2022. V. 77. P. 103758.
5. Galy E., Cariou M., Mélan C. What is the relationship between mental workload factors and cognitive load types? // *Int. J. Psychophys.* 2012. V. 83. № 3. P. 269.
6. Zandstra T.E., Notenboom R.G., Wink J. et al. Asymmetry and heterogeneity: Part and parcel in cardiac autonomic innervation and function // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 665298.
7. Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity // *Organogenesis.* 2013. V. 9. № 3. P. 176.
8. Forte G., Favieri F., Casagrande M. Heart rate variability and cognitive function: A systematic review // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 710.
9. Lean Y., Shan F. Brief review on physiological and biochemical evaluations of human mental workload

- // Hum. Factors Ergon. Manuf. Serv. Ind. 2012. V. 22. № 3. P. 177.
10. *De Rivecourt M., Kuperus M.N., Post W.J., Mulder L.J.M.* Cardiovascular and eye activity measures as indices for momentary changes in mental effort during simulated flight // *Ergonomics*. 2008. V. 51. № 9. P. 1295.
11. *Fournier L.R., Wilson G.F., Swain C.R.* Electrophysiological, behavioral, and subjective indexes of workload when performing multiple tasks: manipulations of task difficulty and training // *Int. J. Psychophys.* 1999. V. 31. № 2. P. 129.
12. *Finsen L., Søgaard K., Jensen C. et al.* Muscle activity and cardiovascular response during computer-mouse work with and without memory demands // *Ergonomics*. 2001. V. 44. № 14. P. 1312.
13. *Splawn J.M., Miller M.E.* Prediction of perceived workload from task performance and heart rate measures / *Proc. Hum. Fact. Erg. Soc. An. Meet.* 2013. V. 57. № 1. P. 778.
14. *Delaney J.P.A., Brodie D.A.* Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability // *Percept. Motor Skills*. 2000. V. 91. № 2. P. 524.
15. *Lehrer P., Karavidas M., Lu S.E. et al.* Cardiac data increase association between self-report and both expert ratings of task load and task performance in flight simulator tasks: An exploratory study // *Int. J. Psychophys.* 2010. V. 76. № 2. P. 80.
16. *Reyes del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J. et al.* The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies // *Psychophysiology*. 2013. V. 50. № 5. P. 477.
17. *Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M.* Validity of commonly used heart rate variability markers of autonomic nervous system function // *Neuropsychobiology*. 2019. V. 78. № 1. P. 14.
18. *Vanitha L., Suresh G.R., Chandrasekar M., Punita P.* Development of four stress levels in group stroop colour word test using HRV analysis // *Biomed. Res. Ind.* 2017. V. 28. № 1. P. 98.
19. *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. Physiol.* 2014. V. 5. P. 1040.
20. *McCraty R.* Following the Rhythm of the Heart: HeartMath Institute's Path to HRV Biofeedback // *Appl. Psychophys. Biofeedback*. 2022. V. 47. № 4. P. 305.
21. *McCraty R., Atkinson M., Tomasino D., Bradley R.T.* The coherent heart heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order // *Integral Rev. A Transdiscipl. Transcult. J. N. Thought Res. Prax.* 2009. V. 5. P. 359.
22. *Shaffer F., Ginsberg J.P.* An overview of heart rate variability metrics and norms // *Front. Publ. Health.* 2017. V. 5. P. 290215.
23. *Димитриев Д.А., Санерова Е.В., Димитриев А.Д., Индейкина О.С.* Влияние дыхания на частоте резонанса на нелинейные динамики вариабельности сердечного ритма // *Физиология человека*. 2019. Т. 45. № 1. С. 64.
24. *Mestanik M., Mestanikova A., Langer P. et al.* Respiratory sinus arrhythmia—testing the method of choice for evaluation of cardiovagal regulation // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2019. V. 259. P. 86.
25. *Grassmann M., Vlemincx E., Von Leupoldt A. et al.* Respiratory changes in response to cognitive load: A systematic review // *Neural Plast.* 2016. V. 2016. P. 814680.
26. *Radüntz T., Fürstenau N., Mühlhausen T., Meffert B.* Indexing mental workload during simulated air traffic control tasks by means of dual frequency head maps // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 300.
27. *Yu X., Zhang J., Xie D. et al.* Relationship between scalp potential and autonomic nervous activity during a mental arithmetic task // *Auton. Neurosci.* 2009. V. 146. № 1–2. P. 81.
28. *Fairclough S.H., Venables L., Tattersall A.* The influence of task demand and learning on the psychophysiological response // *Int. J. Psychophys.* 2005. V. 56. № 2. P. 171.
29. *Mortola J.P., Marghescu D., Siegrist-Johnstone R., Matthes E.* Respiratory sinus arrhythmia during a mental attention task: the role of breathing-specific heart rate // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020. V. 272. P. 103331.
30. *Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А. и др.* Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у спортсменов в процессе возрастающей этапно-дозированной физической нагрузки // *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. Т. 18. № 3. С. 244.
31. *Фудин Н.А., Классина С.Я.* Влияние гиповентиляционного дыхания человека на "физиологическую цену" работы до отказа при физических нагрузках различной интенсивности // *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. Т. 24. № 2. С. 193.
32. *Судаков К.В.* Избранные труды. Т. 1: Развитие теории функциональных систем. М.: ГУНИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 2007. 316 с.
33. *Классина С.Я.* Физиологическая модель социального взаимодействия тренер-спортсмен в процессе тренировки на велоэргометре // *Вестник*

новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 3. С. 122.

34. *Lin W.H., Wu D., Li C. et al.* Comparison of heart rate variability from PPG with that from ECG // The International Conference on Health Informatics: ICHI 2013, Vilamoura, Portugal on 7-9 November, 2013 / Ed. Zhang Y.-T. Cham: Springer, 2014. P. 213.
35. *Schäfer A., Vagedes J.* How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram // *Int. J. Cardiol.* 2013. V. 166. № 1. P. 15.
36. *Tarvainen M.P., Niskanen J.P., Lipponen J.A. et al.* Kubios HRV – Heart rate variability analysis software // *Comput. Methods Progr. Biomed.* 2014. V. 113. № 11. P. 210.
37. *Melillo P., Bracale M., Pecchia L.* Nonlinear Heart Rate Variability features for real-life stress detection. Case study: students under stress due to university examination // *Biomed. Eng. Online.* 2011. V. 10. P. 96.
38. *Taelman J., Vandeput S., Gligoričević I. et al.* Time-frequency heart rate variability characteristics of young adults during physical, mental and combined stress in laboratory environment // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2011. V. 2011. P. 1973.
39. *Глазачев О.С., Классина С.Я., Орлова М.А.* Особенности реакций микроциркуляторного русла здорового человека на моделируемое психоэмоциональное напряжение // *Физиология человека.* 2007. Т. 33. № 4. С. 33.
40. *Фудин Н.А., Классина С.Я.* Системная организация физиологических функций человека в процессе достижения спортивного результата // *Академический журнал Западной Сибири.* 2017. Т. 13. № 1. С. 79.
41. *Рыжиков Г.В., Классина С.Я.* Пространственно-временная структура "кванта" производственной деятельности контролера и его физиологическое обеспечение // *Физиология человека.* 1984. Т. 10. № 1. С. 144.
42. *Классина С.Я.* Порог анаэробного обмена и его представление в системных категориях спортивной деятельности человека // *Спортивная медицина: наука и практика.* 2017. Т. 7. № 3. С. 65.
43. *Крикленко Е.А., Ковалева А.В., Лихоманова Е.Н.* Индивидуализированный подход к анализу кожной проводимости в процессе выполнения заданий разного уровня сложности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023. Т. 176. № 9. С. 286.
44. *Классина С.Я.* Индекс Хильдебрандта как прогностический критерий отказа от интенсивной физической нагрузки // *Наука и спорт: современные тенденции.* 2019. Т. 23. № 2. С. 68.

REFERENCES

1. *Charles R.L., Nixon J.* Measuring mental workload using physiological measures: A systematic review // *Appl. Ergon.* 2019. V. 74. P. 221.
2. *Sudakov K.V.* [Individual resistance to emotional stress]. Moscow: Gorizont, 1998. 263 p.
3. *Liang S.F.M., Rau C.L., Tsai P.F., Chen W.S.* Validation of a task demand measure for predicting mental workloads of physical therapists // *Int. J. Ind. Ergon.* 2014. V. 44. № 5. P. 747.
4. *Hao T., Zheng X., Wang H. et al.* Linear and nonlinear analyses of heart rate variability signals under mental load // *Biomed. Signal. Process Control.* 2022. V. 77. P. 103758.
5. *Galy E., Cariou M., Mélan C.* What is the relationship between mental workload factors and cognitive load types? // *Int. J. Psychophys.* 2012. V. 83. № 3. P. 269.
6. *Zandstra T.E., Notenboom R.G., Wink J. et al.* Asymmetry and heterogeneity: Part and parcel in cardiac autonomic innervation and function // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 665298.
7. *Hasan W.* Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity // *Organogenesis.* 2013. V. 9. № 3. P. 176.
8. *Forte G., Favieri F., Casagrande M.* Heart rate variability and cognitive function: A systematic review // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 710.
9. *Lean Y., Shan F.* Brief review on physiological and biochemical evaluations of human mental workload // *Hum. Factors Ergon. Manuf. Serv. Ind.* 2012. V. 22. № 3. P. 177.
10. *De Rivecourt M., Kuperus M.N., Post W.J., Mulder L.J.M.* Cardiovascular and eye activity measures as indices for momentary changes in mental effort during simulated flight // *Ergonomics.* 2008. V. 51. № 9. P. 1295.
11. *Fournier L.R., Wilson G.F., Swain C.R.* Electrophysiological, behavioral, and subjective indexes of workload when performing multiple tasks: manipulations of task difficulty and training // *Int. J. Psychophys.* 1999. V. 31. № 2. P. 129.
12. *Finsen L., Søgaard K., Jensen C. et al.* Muscle activity and cardiovascular response during computer-mouse work with and without memory demands // *Ergonomics.* 2001. V. 44. № 14. P. 1312.
13. *Splawn J.M., Miller M.E.* Prediction of perceived workload from task performance and heart rate measures // *Proc. Hum. Fact. Erg. Soc. An. Meet.* Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2013. V. 57. № 1. P. 778.
14. *Delaney J.P.A., Brodie D.A.* Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability // *Percept. Motor Skills.* 2000. V. 91. № 2. P. 524.

15. *Lehrer P., Karavidas M., Lu S.E. et al.* Cardiac data increase association between self-report and both expert ratings of task load and task performance in flight simulator tasks: An exploratory study // *Int. J. Psychophys.* 2010. V. 76. № 2. P. 80.
16. *Reyes del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J. et al.* The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies // *Psychophysiology*. 2013. V. 50. № 5. P. 477.
17. *Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M.* Validity of commonly used heart rate variability markers of autonomic nervous system function // *Neuropsychobiology*. 2019. V. 78. № 1. P. 14.
18. *Vanitha L., Suresh G.R., Chandrasekar M., Punita P.* Development of four stress levels in group stroop colour word test using HRV analysis // *Biomed. Res. Ind.* 2017. V. 28. № 1. P. 98.
19. *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. Physiol.* 2014. V. 5. P. 1040.
20. *McCraty R.* Following the Rhythm of the Heart: HeartMath Institute's Path to HRV Biofeedback // *Appl. Psychophys. Biofeedback*. 2022. V. 47. № 4. P. 305.
21. *McCraty R., Atkinson M., Tomasino D., Bradley R.T.* The coherent heart heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order // *Integral Rev. A Transdiscipl. Transcult. J. N. Thought Res. Prax.* 2009. V. 5. P. 359.
22. *Shaffer F., Ginsberg J.P.* An overview of heart rate variability metrics and norms // *Front. Publ. Health*. 2017. V. 5. P. 290215.
23. *Dimitriev D.A., Saperova E.V., Dimitriev A.D.* The effect of breathing at the resonant frequency on the nonlinear dynamics of heart rate // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 1. P. 54.
24. *Mestanik M., Mestanikova A., Langer P. et al.* Respiratory sinus arrhythmia—testing the method of choice for evaluation of cardiovagal regulation // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2019. V. 259. P. 86.
25. *Grassmann M., Vlemincx E., Von Leupoldt A. et al.* Respiratory changes in response to cognitive load: A systematic review // *Neural Plast.* 2016. V. 2016. P. 814680.
26. *Radüntz T., Fürstenau N., Mühlhausen T., Meffert B.* Indexing mental workload during simulated air traffic control tasks by means of dual frequency head maps // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 300.
27. *Yu X., Zhang J., Xie D. et al.* Relationship between scalp potential and autonomic nervous activity during a mental arithmetic task // *Auton. Neurosci.* 2009. V. 146. № 1–2. P. 81.
28. *Fairclough S.H., Venables L., Tattersall A.* The influence of task demand and learning on the psychophysiological response // *Int. J. Psychophys.* 2005. V. 56. № 2. P. 171.
29. *Mortola J.P., Marghescu D., Siegrist-Johnstone R., Matthes E.* Respiratory sinus arrhythmia during a mental attention task: the role of breathing-specific heart rate // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020. V. 272. P. 103331.
30. *Fudin N.A., Sudakov K.V., Khadartsev A.A. et al.* [Hildebrandt's index as an integral indicator of physiological consumption at sportsmen in the course of increasing exercise stress] // *J. New Med. Tech.* 2011. V. 18. № 3. P. 244.
31. *Fudin N.A., Klassina S.Ya.* [The effects of hypoventilation human breathing on “physiological price” of working work up to refusal at the physical loads of varying intensity] // *J. New Med. Tech.* 2017. V. 24. № 2. P. 193.
32. *Sudakov K.V.* [Development of the theory of functional systems]. Moscow: RAS, 2007. V. 1. 316 p.
33. *Klassina S.Ya.* [Physiological model of trainer-athlete social interaction during training on bicycle ergometer] // *J. New Med. Tech.* 2014. V. 21. № 3. P. 122.
34. *Lin W.H., Wu D., Li C. et al.* Comparison of heart rate variability from PPG with that from ECG // *The International Conference on Health Informatics: ICHI 2013, Vilamoura, Portugal on 7–9 November, 2013 / Ed. Zhang Y.-T. Cham: Springer, 2014. P. 213.*
35. *Schäfer A., Vagedes J.* How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram // *Int. J. Cardiol.* 2013. V. 166. № 1. P. 15.
36. *Tarvainen M.P., Niskanen J.P., Lipponen J.A. et al.* Kubios HRV – Heart rate variability analysis software // *Comput. Methods Progr. Biomed.* 2014. V. 113. № 11. P. 210.
37. *Melillo P., Bracale M., Pecchia L.* Nonlinear Heart Rate Variability features for real-life stress detection. Case study: students under stress due to university examination // *Biomed. Eng. Online*. 2011. V. 10. P. 96.
38. *Taelman J., Vandeput S., Gligorijević I. et al.* Time-frequency heart rate variability characteristics of young adults during physical, mental and combined stress in laboratory environment // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2011. V. 2011. P. 1973.
39. *Glazachev O.S., Klassina S.Ya., Orlova M.A.* Characteristic features of microvascular responses of healthy humans to simulated emotional stress // *Human Physiology*. 2007. V. 33. № 4. P. 409.
40. *Fudin N.A., Klassina S.Ya.* [Systemic organization of human physiological functions in the process of

- achieving a sporting result] // Acad. J. West Siberia. 2017. V. 13. № 1. P. 79.
41. Ryzikov G.V., Klassina S.Ya. [Spacetime structure of the production activity quantification and of her physiological contribution] // Fiziologiya Cheloveka. 1984. V. 10. № 1. P. 144.
 42. Klassina S.Ya. [Anaerobic threshold and its representation in systemic categories of human sports activity] // Sport. Med.: Res. Prac. 2017. V. 7. № 3. P. 65.
 43. Kriklenko E.A., Kovaleva A.V., Likhomanova E.N. An Individualized Approach to Skin Conductance Assessment during Execution of Tasks of Different Complexities // Bull. Exp. Biol. Med. 2024. V. 176. P. 310.
 44. Klassina S.Ya. [Hildebrandt index as a prognostic criterion of abandonment of an intense physical activity] // Sci. Sport: Curr. Trends. 2019. V. 23. № 3. P. 68.

Dynamics of Respiratory Rate and Heart Rate Variability when Performing a Cognitive Task of Two Levels of Complexity

E. A. Kriklenko*, A. V. Kovaleva

Federal Research Center for Innovative and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies

**E-mail: kriklenko_ea@academpharm.ru*

The study examined heart rate variability (HRV) and respiratory rate during a cognitive task (reading) at two difficulty levels. Time, frequency and nonlinear analysis of HRV was used. It has been shown that both some indicators of HRV (HR, SDNN, RMSSD, SD2, SD2/SD1) and respiratory rate change with increasing mental load, however, they do not separately demonstrate significant differences at all three stages of the study. Therefore, for the first time for cognitive studies, an integral indicator was used that links the parameters of the heart with respiration – the physiological cost of activity (PhysCost), which was previously used in work with athletes when they performed physical exercises to failure. Changes in the PhysCost showed that differences between a simple and a complex task are observed at all stages of the study. Thus, it has been established that the difference in the functional state of a person in the process of performing a continuous task of two levels of complexity is most reliably revealed when using an integrative indicator connecting the activity of the respiratory system and the circulatory system.

Keywords: HRV, cardiorespiratory coupling, cognitive load, reading, task complexity, physiological cost of activity.

ПРОТЕОМ СУХИХ ПЯТЕН КРОВИ КОСМОНАВТОВ В ТЕЧЕНИЕ 6-МЕСЯЧНОГО ПОЛЕТА

© 2024 г. И. М. Ларина¹, Д. Н. Каширина^{1, *}, Л. Х. Пастушкова¹, А. С. Кононихин^{1, 2},
А. М. Носовский¹, А. Г. Бржозовский^{1, 2}, Е. Н. Николаев², О. И. Орлов¹

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

²Сколковский институт науки и технологий, Сколково, Московская обл., Россия

*E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2024 г.

После доработки 19.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

Для успешного освоения ближнего космического пространства, строительства напланетных баз и исследования планет Солнечной системы необходимо заполнить пробелы в понимании молекулярных механизмов ответа организма человека на условия космического полета (КП). В перспективе это даст возможность приблизиться к открытию потенциальных молекулярных мишеней для защиты от неблагоприятных процессов, протекающих в организме под действием условий КП. Целью работы была оценка влияния 6-месячного КП на протеом высушенных пятен крови космонавтов. В результате протеомного анализа выявлены процессы высоко и в средней степени обогащенные белками. Среди них определены процессы с достоверной динамикой на 7-ые сут КП, а также 3 и 6-й месяцы полета: кластеры процессов энергетики, презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты, протеостаза и метаболизма. Выявлены биологические процессы, в которых наиболее сильно снизилось представительство белков, что отразилось на ослаблении активности в презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты, а также в механизмах протеостаза в остром периоде адаптации к факторам начального этапа полета. Показано тесное взаимодействие с белками, участниками организации цитоскелета протеинов исчезающих или вновь появляющихся в протеоме высушенных пятен крови во время полета и относящихся к процессам, активность которых достоверно снизилась во время КП (иммунная система, протеостаз, метаболизм).

Ключевые слова: космонавты, протеом, сухие пятна крови, цитоскелет.

DOI: 10.31857/S0131164624040099 **EDN:** BSSQNV

По меткому высказыванию *W.A. da Silva et al.* [1], "космические полеты вносят изменения в физиологию человека с неизвестной молекулярной этиологией". Эта мысль подтверждает, что у нас до сих пор сохраняются пробелы в понимании того, как организм по-новому организует здоровое (адаптированное к новым условиям) состояние во время длительных миссий на низкой околоземной орбите. Интерес к решению подобной проблемы и усилия исследователей различных космических агентств стимулируются планами по освоению ближнего космического пространства, строительству напланетных баз и исследованию планет Солнечной системы. Сохраняя, среди целей медицинского обеспечения подобных планов, цель — возможность полноценной реадаптации организма человека к жизнедеятельности на Земле, после окончания длительной миссии в космосе, усилия

гравитационных физиологов направляются к поиску потенциальных молекулярных мишеней для защиты и профилактики физиологических механизмов (биологических процессов) от необратимых повреждений.

Несмотря на значительные трудности в организации экспериментальных исследований с участием космонавтов непосредственно во время выполнения ими полетов, данный подход остается наиболее привлекательным и многообещающим в плане получения прямых результатов в области физиологии человека. Применение технологий ОМИК для анализа образцов биологических жидкостей в этой связи начало широко использоваться около двух десятилетий назад. Тем не менее немногочисленные, появившиеся в последнее время, результаты исследований и обзорные материалы, основанные на данных изучения образцов участников

реальных полетов, по-прежнему содержат больше вопросов, чем ответов в части пусковых механизмов, запускающих и интегрирующих белковую молекулярную машину в космосе [1–4].

В попытке преодолеть логистические, технические, и, безусловно, этические ограничения, налагаемые на осуществление исследований с участием космонавтов во время полета, мы провели серию полетных экспериментов со сбором биологических образцов в виде сухих пятен крови (СПК) у российских космонавтов во время выполнения ими 6-месячных полетов.

МЕТОДИКА

Образцы сухих пятен крови были собраны у 6 российских космонавтов (средний $\pm$ SD возраст: 47 ± 5 лет, все мужчины) при проведении космического эксперимента. Продолжительность космических полетов (КП) участников эксперимента составила около 180 сут.

Капиллярная кровь у испытуемых была получена путем прокола концевой фаланги безымянного пальца автоматическим скарификатором. Сухие пятна крови (СПК) собирали на специальный ватман, дозированно, за 30 дней до старта на Российском сегменте Международной космической станции (РС МКС), на 7 сут полета, через 3.6 мес. экспедиции, а также на первые и четырнадцатые сутки после приземления (в данной статье после-полетные данные не анализируются).

На борту РС МКС после помещения двух капель на ватман образцы СПК сушили при комнатной температуре в течение 2 ч в защищенном от света месте. Высушенные образцы пятен крови хранили без специальных требований по температурному режиму до транспортировки на Землю. Образцы, отобранные на 7 сут полета и собранные через 6 мес. полета, транспортировали на Землю при смене экипажа не позднее чем через 7–8 сут.

СПК, полученные в разные временные точки, анализировали одновременно. Их вырезали и помещали в 1.5 мл микроцентрифужные пробирки. Белки экстрагировали в 1 мл раствора 25 mM бикарбоната аммония, 1% дезоксихолата натрия и 5 mM ТСЕР (трис-(2-карбоксиэтил) фосфин гидрохлорид) (*Thermo Scientific*, США). Пробирки инкубировали при температуре 60°C при 1000 об./мин в термомиксер (*Eppendorf*, Германия) в течение 1 ч. Дальнейшая подготовка образцов к масс-спектрометрическому анализу состояла из восстановления 0.1 M дитиотреитолом в 0.1 M трис-буфере (pH 8.5), содержащем 8 M мочевины, при 47°C в течение 30 мин, алкилирования 0.05 M йодоацетатом и инкубации в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем белки осаждали в течение 15 ч при –20°C пятью объемами ацетона

в присутствии 0.1% трифторуксусной кислоты. Белковый осадок промывали сначала ацетоном, затем 96% спиртом, отделяя осадок с помощью центрифугирования при 16000 g при 4°C в течение 10 мин. К образцу белкового субстрата добавляли 100 мкл 0.05 M аммоний-бикарбонатного буфера и 2 мкл раствора трипсина с концентрацией 1 мкг/мкл в 50 mM уксусной кислоте. Смесь инкубировали в течение 15 ч в термостате при 37°C при перемешивании со скоростью 750 об./мин. Затем добавляли 1 мкл 10% раствора муравьиной кислоты для инактивации трипсина и осаждения дезоксихолата. Затем образцы центрифугировали при 21000 g в течение 10 мин и аликвоту супернатанта переносили в новую пробирку для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа. Предварительно пептидные смеси СПК подвергали выравниванию по общей концентрации белка, определенной с помощью набора *BCA Protein Assay Kit* (*Pierce*, США) на планшетном ридере *iMark™ Microplate Absorbance Reader* (*Bio-Rad*, США).

Полученные смеси триптических пептидов анализировали методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии на основе системы нано-ВЭЖХ *Dionex Ultimate3000* (*Thermo Fisher Scientific*, США) и масс-спектрометра *TimsTOF Pro* (*Bruker Daltonics*, США). Пептиды разделяли с помощью насадочной эмиссионной колонки (C18, 25 см $\times$ 75 мкм $\times$ 1.6 мкм) (*Ion Optics*, Австралия) при скорости потока 400 нл/мин посредством градиентного элюирования 4–90% фазы В в течение 40 мин. Мобильная фаза А состояла из 0.1% муравьиной кислоты в воде, а мобильная фаза В — из 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Масс-спектрометрический анализ проводили с использованием метода параллельного накопления при последовательной фрагментации (*PASEF*). Источник электрораспылительной ионизации (*ESI*) работал при напряжении на капилляре 1500 В, смещении концевой пластины 500 В при температуре 180°. Измерения проводили в диапазоне отношения массы к заряду от 100 до 1700 Th. Подвижность ионов находилась в диапазоне от 0.60 до 1.60 В с/см². Общее время цикла составило 1.88 с, при числе сканирований *PASEF MS/MS* – 10.

Данные *LC-MS/MS* были проанализированы с помощью *PEAKS Studio 8.5*. Дальнейшему анализу были подвергнуты только те белки, которые идентифицированы как минимум по 2 пептидам, один из которых был специфичен для конкретного белка. Заданные ограничительные параметры включали: допуск на ошибку исходной массы – 45 ppm; допуск на ошибку массы фрагмента – 0.05 Да; фермент – трипсин; максимальное число пропущенных связей – 3; фиксированная модификация – карбамидометил (C); переменная модификация – окисление (M), ацетилирование (N-конец).

Порог частоты ложных обнаружений (*FDR*) был принят на уровне 0.01.

Для анализа данных использовали однофакторный дисперсионный анализ. Основная математическая идея дисперсионного анализа состоит в применении критерия Фишера для оценки различия средней межфакторной и средней внутрифакторной дисперсий [5]. Межфакторная дисперсия характеризует собственно влияние фактора на отклики, поскольку представляет дисперсию средних значений для групп откликов относительно общего среднего для всей совокупности откликов. Внутрифакторная дисперсия (или остаточная дисперсия) характеризует влияние случайных причин, определяющих разброс значений внутри каждой группы откликов относительно среднего для этой группы. Чем больше межфакторная дисперсия по сравнению с остаточной, тем более значимо влияние фактора на отклики на фоне случайной вариабельности внутри каждой группы [6].

С помощью данного метода на основе параметрического критерия Фишера при анализе данных проверяли нулевые гипотезы:

– средние значения для групп откликов, измеренных при различных значениях фактора, не имеют существенных различий между собой (модель 1);

– дисперсия средних значений для групп откликов, измеренных при различных значениях фактора, не отлична от нуля (модель 2).

В зависимости от получаемых результатов применяли методы анализа, изложенные у Г. Шеффе (*G. Scheffe*) [7].

Для анализа данных использовали научный профессиональный статистический пакет *Statistica* 6.0 (*StatSoft*, США).

Молекулярные функции и биологические процессы, обогащенные выявленными белками, были определены с помощью веб-ресурса и *STRING* (<https://string-db.org>), а информация о белках была

получена из базы данных *UniProt* (<https://www.uniprot.org>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистика по общему числу выявленных в пятнах крови белков и биологических процессов, в которых они принимают участие, содержится в табл. 1.

Как следует из табл. 1, число белков, выявленных в полетных образцах, не различалось драматически между разными точками сбора, соответствующим, собранным на Земле. Общее число процессов, выявляемых с *FDR* от $5.72e^{-55}$ до 0.05 различалось по срокам обследования незначительно, несколько снижаясь к 3-му мес. полета.

Расчет процентного обогащения белками биологических процессов, в которых участвуют данные наборы белков, выполнен с целью оценки полноты вовлеченности групп белков в определенные молекулярные процессы. Соотношение числа белков, участвующих в конкретном биологическом процессе, согласно базе данных ("*background gene count*"), и того числа белков данного процесса, которое удалось выявить нам (*observed gene count*) показывает, насколько мощно (или сравнительно слабо) в клетке протекает данный биологический процесс. Таким образом, проведено выделение высокообогащенных белками процессов из большой их совокупности (табл. 1). Оказалось, что число процессов на протяжении всего полета резко снижено, по сравнению с таковым, выявляемым на основе протеома фоновых образцов. Процессы, обогащенные генами от 50 до 40%, выявлялось меньше. Таким образом, отмечалось своеобразное "перераспределение" – наполненность белками внутриклеточных процессов, характерных для предполетного обследования, становилась ниже на спектре высокопредставленных молекулярных сетей, практически без эффекта в категориях 30–40 и 30–20% (кроме результатов в образцах,

Таблица 1. Общая статистика по результатам идентификации белков и процессов в каждой точке исследования

Период эксперимента	Число белков	Число процессов*	% обогащения биологических процессов белками**			
			Свыше 50	50–40	40–30	30–20
Перед полетом	545	837	44	26	43	86
7 сут КП	492	793	16	21	42	54
3 мес. КП	454	775	14	13	37	79
6 мес. КП	515	831	15	19	40	77

Примечание: * – только процессы с *FDR* от $5.72e^{-55}$ до 0.05; ** – расчет процента обогащения биологических процессов белками выполнен исключительно по отношению к тем процессам, в которых число белков, согласно базе данных, превышает 10. КП – космический полет.

полученных на 7 сут полета), очевидно, сдвигаясь в разряд сверхнизкой представленности белками.

В дальнейшем анализе, кроме категории "свыше 50%" рассматривалась категория среднеобогатенных процессов, в которой суммировали данные по обогащению от 50 до 30%. Указанные ограничения были установлены для усиления доказательной силы заключений, которые могли последовать за анализом данных.

Первичный анализ тканевой принадлежности белков, выявленных в экстрактах СПК, показал высокий, по сравнению с анализом плазмы, процент внутриклеточных белков, поступивших в белковый экстракт из разрушенных процедурой пробоподготовки клеток крови. В среднем их было около 75% общего числа. Данная находка предопределила ход нашего дальнейшего анализа.

Для выполнения дисперсионного анализа показателей обогащения белками биологических внутриклеточных процессов в двух классах обогащения (свыше 50% и в диапазоне обогащения от 50 до 30%) было проведено разбиение всего огромного числа достоверно установленных внутриклеточных процессов на основные функциональные категории, частично — при помощи ресурса *GO quick* (<https://pkg.go.dev/github.com/madflojo/go-quick>) (табл. 2). Следует отметить, что такое разбиение может быть сделано только условно, поскольку взаимосвязь, взаимозависимость и взаимоучастие белков в процессах внутриклеточного хозяйства — беспрецедентно сложны.

Дисперсионный анализ показателей обогащения белками групп биологических внутриклеточных процессов выявил достоверную динамику, в течение полета, в группах "энергетика", "презентация молекул на мембране, инициация иммунной защиты", "протеостаз" и "метаболизм" (рис. 1–4).

Оказалось, что комплексы механизмов протеостаза и внутриклеточных процессов, относящихся к презентации молекул на мембране и инициации иммунной защиты реагируют на невесомость остро в течение первой недели пребывания космонавтов на орбите (рис. 2 и 3). В обеих группах процессов резко снижается их обогащенность активированными генами, кодирующими внутриклеточные белки. Это состояние фиксируется и в образцах, собранных в полете, через 3 мес. после его начала. Динамика обогащения белками биологических внутриклеточных процессов, относящихся к энергетике и метаболизму, была несколько иной — достоверное снижение обогащения (трактуемое как уменьшение наполненности соответствующих процессов белками) впервые отмечалось только через 3 мес. космического полета (КП) (рис. 1 и 4). В группе энергетических процессов этот эффект сохранялся и через 6 мес. полета (рис. 1).

Можно полагать, что реакция внутриклеточных молекулярных механизмов протеостаза и процессов презентации молекул на мембране и инициации иммунной защиты являются именно реакцией на невесомость, в качестве основной и остро проявляющейся в начале полета реакции на постоянно действующий фактор.

Вопрос о том, как изменение силовых линий гравитационного поля претворяется в биохимические реакции организма (и в какие из них), на самом деле является ключевым для понимания "молекулярной этиологии" адаптации к невесомости. Одной из структур, напрямую воспринимающих напряжение гравитационного поля, являются волокна внеклеточного матрикса (ВКМ) [8]. Механотрансдукция внутрь клетки обеспечивается главным образом через интегрин- и кадгерин-опосредованные адгезии, которые соединяют внеклеточный матрикс с активным цитоскелетом [9–11]. Активные и пассивные механические сигналы непрерывно модулируют клеточные функции, такие как рост, выживание, апоптоз, дифференцировка и морфогенез, посредством ремоделирования цитоскелета и сократительной способности актомиозина [12–14]. Все эти процессы потребляют энергию [15, 16], поэтому клетки адаптируют свою метаболическую активность к переменным механическим сигналам [11]. Обратные связи цитоскелет-ВКМ регулируют размер, состав и структуру адгезий, а также организуют цитоскелет.

С одной стороны, эти процессы тесно связаны с активностью внутриклеточных сигнальных каскадов. Нормальные клетки используют как гликолиз, так и окислительное фосфорилирование (OXPHOS) строго регулируемым образом для удовлетворения своих метаболических потребностей. Данные *J.S. Park et al.* [11] показали, что активный цитоскелет бронхального эпителия человека чувствителен к механическим изменениям окружающей среды и к секвестрации мономера актина, что регулирует гликолиз. А именно — условия расслабления актомиозинового цитоскелета вызывают подавление гликолиза через протеасомную деградацию лимитирующей скорость метаболизма фермента фосфофруктокиназы (ПФК). Деградация ПФК инициируется стрессовой разборкой волокон, которая высвобождает белок 21, содержащий нацеленный на ПФК трехсторонний мотив убиквитин-лигазы E3 (TRIM21).

Но существует и другая возможность. Так, изучение пространственно-временных взаимоотношений между метаболонами, митохондриями и волокнами цитоскелета [17] в процессе биосинтеза пуринов *de novo* показало необходимость сборки ферментов-участников этого процесса во временные, не связанные с мембраной кластеры для усиления метаболического потока [18–21]. Недавние работы с визуализацией выявили ко-локализацию

Таблица 2. Основные процессы в клетке, обеспечивающие ее выживание (высокий и средний разряды по обогащению белками в образцах сухих пятен)

Группа процессов	Биологические процессы, объединенные основной функцией в клеточном хозяйстве (по <i>Gene Ontology</i>)
Энергетика	Метаболический процесс глицеральдегид-3-фосфата (6-я стадия гликолиза) Канонический гликолиз Пентозный метаболический процесс Гликолитический процесс Пентозофосфатный шунт Процесс метаболизма глюкозо-6-фосфата Метаболический процесс фруктозо-1,6-бисфосфата Метаболический процесс НАДН Метаболический процесс НАД Фосфорилирование нуклеозиддифосфата Метаболический процесс АДФ Положительная регуляция окислительного фосфорилирования
Защита (в т.ч. от оксидативного стресса, обеспечение морфогенеза, реализация программ гибели)	Катаболический процесс перекиси водорода Регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II в ответ на гипоксию Негативная регуляция хемотаксиса макрофагов Детоксикация клеточных оксидантов Клеточная детоксикация Метаболический процесс перекиси водорода Окисление белка Удаление супероксидных радикалов Сигнальный путь Wnt, путь полярности плоских клеток Нуклеотидная репарация, распознавание повреждений ДНК Цитолиз
Презентация молекул на мембране, инициация иммунной защиты	Сигнальный путь, опосредованный интерлейкином-1 Процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена через МНС класса I, TAP-зависимый Передача сигналов NIK/NF-каппаB Регуляция гуморального иммунного ответа Сигнальный путь, опосредованный интерлейкином-12 Гомотипическая межклеточная адгезия
Трансмембранный транспорт	Отток фосфолипидов из клетки Трансмембранный транспорт аммония
Процессы протеостаза	Положительная регуляция апоптотического клиренса клеток Денеддирование белка (удаление убиквитиноподобного белка типа NEDD8 из белка) Шаперон-опосредованная аутофагия (с HSC70 отбираются цитозольные белки для перемещения через мембрану лизосомы с помощью разрушения) Катаболический процесс протеасомного убиквитин-независимого белка Положительная регуляция установления локализации белка на теломерах Положительная регуляция сборки комплекса преинициации транскрипции РНК-полимеразы II Реакция острой фазы SCF-зависимый катаболический процесс протеасомного убиквитин-зависимого белка Клеточная детоксикация Секвестрация ионов металлов (депонирование, удаление из связей с белками) Сборка протеасом

Таблица 2. Окончание

Метаболизм	Регуляция клеточного метаболизма аминокислот Катаболизм моносахаридов Катаболизм гексозы Регуляция процесса клеточного метаболизма аминов Пентозный метаболический процесс Процесс биосинтеза глутатиона Негативная регуляция активности липазы Метаболический процесс фруктозо-1,6-бисфосфата Метаболический процесс L-аскорбиновой кислоты Процесс метаболизма оксалоацетата Положительная регуляция активности липопротеинлипазы
Метаболизм нуклеиновых кислот, нуклеозидов	Фосфорилирование нуклеозидифосфата Сохранение нуклеотидов Метаболический процесс рибонуклеозидифосфата Метаболический процесс пуринрибонуклеозидифосфата Процесс биосинтеза пуринрибонуклеозидмонофосфата Утилизация пуринсодержащих соединений Катаболический процесс пуринрибонуклеозидов Процесс биосинтеза пуриновых азотистых оснований Процесс биосинтеза IMP+++ Метаболический процесс пуриновых оснований
Клеточный цикл	Положительная регуляция локализации белка в тельцах Кахаля Положительная регуляция локализации теломеразной РНК в тельцах Кахаля Положительная регуляция сборки комплекса преинициации транскрипции РНК-полимеразы II Негативная регуляция перехода G2/M митотического клеточного цикла Комплексно-зависимый катаболический процесс, способствующий анафазе
Внеклеточный матрикс	Сборка тубулинового комплекса

между пуриносомы, митохондриями и микро-трубочками. Следовательно, эффективность метаболизма в синтезе пуринов, высокоэнергетического процесса, сильно зависит от пространственной организации внутри клетки, обеспечиваемой цитоскелетом [22, 23].

Как структура клеток в целом, так и транспорт органелл зависят от цитоскелета. Участки адгезии на поверхности клетки также включают в свою структуру микротрубочки и волокна актина [24]. Следовательно, изменения в клеточной структуре будут влиять на реакцию клеток на окружающую среду. Наблюдаемые изменения в кластеризации митохондрий и области вокруг ядра, вероятно, вызваны изменениями в цитоскелете [25]. Кластеризация митохондрий может увеличить потребление глюкозы клетками. В предыдущих исследованиях сообщалось, что распределение клеточных митохондрий и сеть цитоскелета имеют решающее значение для функции и движения митохондрий [26, 27]. Нарушение цитоскелета в условиях симулируемой микрогравитации приводит к усилению митофагии, что обычно приводит к уменьшению

массы митохондрий [28]. Анализ *in vitro* показал, что в экспериментах с моделированием микрогравитации увеличивались продукция активных форм кислорода (АФК) и экспрессия гена NADPH-оксидазы, но снижались уровни внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), АТФазы, АТФ-синтазы [29]. Важным следствием воздействия микрогравитации, которое влияет на структуру и функцию клеток, является активация апоптоза [30, 31]. Также было показано в исследованиях *in vivo*, проведенных во время КП, что экспрессия белков цитоскелета модифицируется, что нарушает распределение митохондрий в икроножных мышцах крыс [32].

Несколько обзорных статей суммируют данные о том, как микрогравитация влияет на биологическую функцию митохондрий [1, 3, 4]. Эффекты этого воздействия сводятся к усилению гликолиза, циклов трикарбоновых кислот, уровней АФК и никотинамидаденина динуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазы, но приводит к подавлению системы окислительного фосфорилирования, продукции АТФ и компонентов митохондриальной

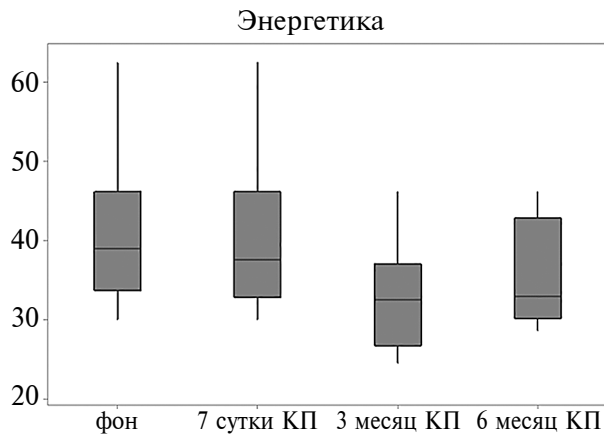


Рис. 1. Внутриполетная динамика обогащения белками биологических внутриклеточных процессов, относящихся к энергетике клетки.

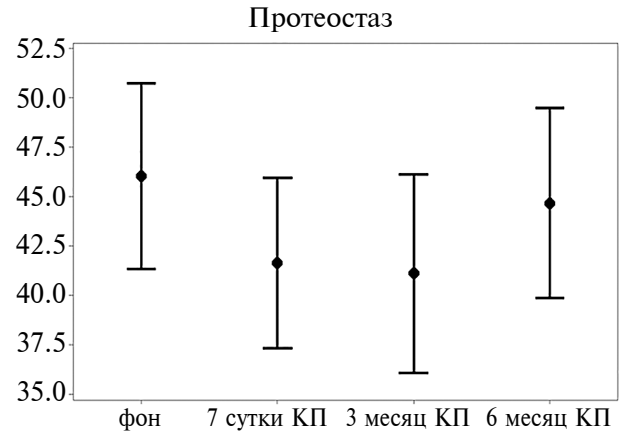


Рис. 3. Внутриполетная динамика обогащения белками биологических внутриклеточных процессов, относящихся к механизмам протеостаза.

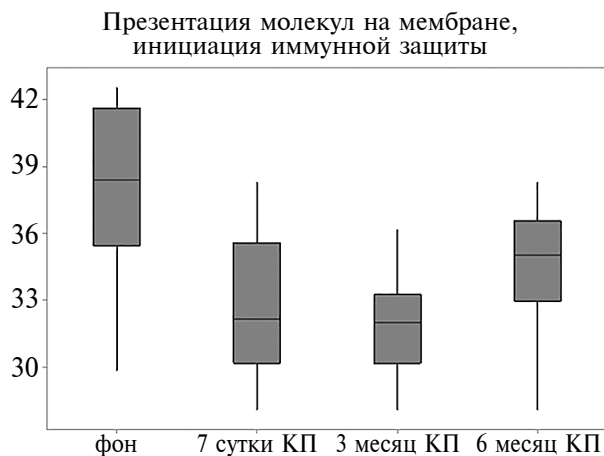


Рис. 2. Внутриполетная динамика обогащения белками биологических внутриклеточных процессов, относящихся к презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты.

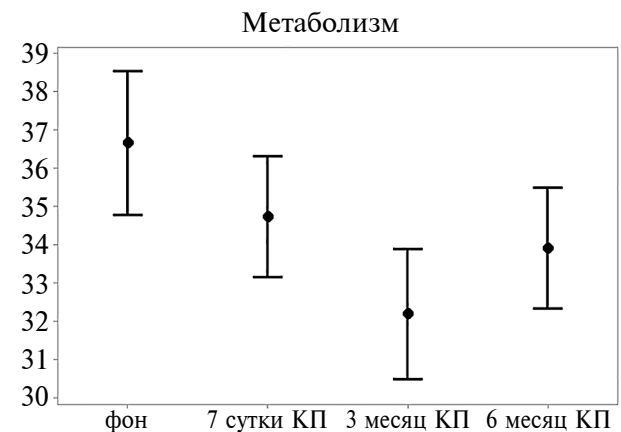


Рис. 4. Внутриполетная динамика обогащения белками биологических внутриклеточных процессов метаболизма.

дыхательной цепи. Усиление производства АФК в невесомости подтверждено многими наблюдениями [33–37]. Митохондрии являются основными источниками продукции АФК, которые влияют на важные клеточные функции, включая окислительный стресс, окислительное фосфорилирование и апоптоз [38]. Поддержание надлежащей функции митохондрий является критическим аспектом клеточной защиты от окислительного стресса. Протеомный анализ, выполненный *A. Michaletti et al.*, продемонстрировал дисфункцию митохондриальной мембраны в условиях микрогравитации, которая является результатом нарушения других компонентов дыхательной цепи митохондрий [39]. Небольшая доля электронов покидает цепь переноса электронов во время реакций между комплексами

III и IV, и преждевременная утечка электронов приводит к образованию O_2^- в присутствии кислорода. Вместо образования непроницаемого для мембран O_2^- , комплекс III продуцирует проницаемый для мембран супероксид HO_2 [40], который легко достигает цитозоля, поскольку он может высвобождаться как в митохондриальный матрикс, так и в межмембранное пространство.

Показано, что микрогравитация вызывает митохондриальную дисфункцию во всех типах клеток, повышая уровни митохондриальных АФК, вызывая дисбаланс экспрессии митохондриальных генов и повреждая ДНК [3]. Анализ биологических образцов, собранных в реальном КП, ясно показал, что повреждение ДНК-митохондрий было

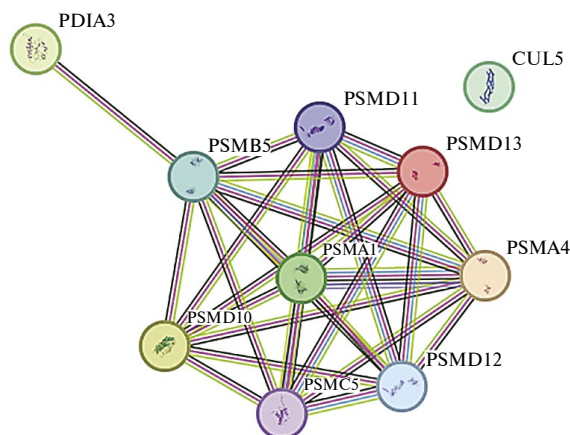


Рис. 5. Взаимодействия 10 белков, исчезающих или появляющихся (PSMD10) в образцах, собранных во время полета и относящихся к процессам, представленность которых достоверно снизилась во время космического полета (КП) (иммунная система, протеасомы и метаболизм).

вызвано значительным снижением соотношения митохондриальной ДНК (мтДНК) к ядерной ДНК, изменениями связанных с митохондриями генов апоптоза и АФК-опосредованной активацией генов [4, 30].

В настоящем исследовании наиболее сильно снизившееся представительство белков в процессах презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты касалось процессов: «Процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена через МНС класса I, TAP-зависимый» и «Передача сигналов NIK/NF- κ B».

Наиболее значительно снизившаяся представленность белков в механизмах протеостаза отразилось в процессах: "Протеасомный убиквитин-независимый катаболический процесс белка", "SCF-зависимый протеасомный убиквитин-независимый катаболический процесс белка" и "Секвестрация ионов металла".

Наибольшее снижение представленности белков в процессах протеостаза было обусловлено исчезновением 8 белков протеасом: субъединицы протеасомы α типа-4 (PSMA4¹), неатфазной регуляторной субъединицы 11 протеасомы 26S (PSMD11), дисульфидизомеразы A3 (PDIA3), регуляторной субъединицы 26S протеазы 8 (PSMC5), регуляторной субъединицы 12 26S протеасомы, не связанной с АТФазой (PSMD12), протеасомной субъединицы β -типа 5 (PSMB5), 26S протеасомной неатфазной регуляторной субъединицы 13 (PSMD13), субъединицы протеасомы α типа-1

(PSMA1), куллина-5 (CUL5) — и появлением всего одного белка — ганкирина (PSMD10). Эти же белки влияли на изменение представленности процессов презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты ("Процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена через МНС класса I, TAP-зависимый" и "Передача сигналов NIK/NF- κ B"), что указывает на важность функций протеасом в обеспечении важнейших клеточных функций, в т.ч. иммунной защиты. Известно, что передача сигналов активации NF- κ B происходит через убиквитин-протеасомный путь [41]. Протеасомы также участвуют в процессинге антигенов и их презентации на мембране. Присутствие или отсутствие в экстрактах образцов сухих пятен упомянутых выше белков протеасом изменяло представленность процессов метаболизма, среди которых наибольшее снижение представленности наблюдалось для процесса регуляции клеточного метаболизма аминокислот и аминов. На рис. 5 проиллюстрирована взаимосвязь белков, которые имели наибольшее влияние на изменение представленности процессов с участием протеасом, иммунной системы и метаболизма аминокислот.

При построении белковых сетей взаимодействий с белками цитоскелета с помощью программы *String* (рис. 6) выявлено, что все белки протеасом, как и ожидалось, относятся к одному кластеру (кроме куллина 5 (CUL5), одного из компонентов убиквитинлигазного комплекса E3, ответственного за убиквитилирование белка, и дисульфидизомеразы A3 (PDIA3)). Однако к кластеру протеасом (кластер I) также относятся белки организации цитоскелета, которые имели большое количество связей с белками протеасом и образовали узлы связи с другими белками цитоскелета (валозинсодержащий белок (VCP), кофактор p47 (NSFL1C), постоянная регуляторная субъединица протеинфосфатазы 2 (PPP2R1A), ядерный белок (RAN)). Белки VCP, NSFL1C, PPP2R1A регулируют актиновый цитоскелет во время митоза, в том числе разделение аппарата Гольджи, формирование веретена деления, локализацию центромер. Также белки протеасом были напрямую связаны с кластером белков цитоскелета (кластер II) посредством взаимодействия с белками: трансформирующим белком RhoA, который является небольшим протеином в семействе Rho GTPases (RHOA) (с ним связана 26S протеасомная неатфазная регуляторная субъединица 10, или ганкирин, (PSMD10)), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой (GAPDH), цепью α -1B тубулина (TUBA1B), β -1 (TUBB1) цепью α -1C тубулина (TUBA1C), аннексином A1 (ANXA1), альдолазой A (ALDOA), C-реактивным белком (CAPZB), β -актином (ACTB) и кластером мембранных белков, ассоциированных с организацией цитоскелета (аквапорином-1 (AQP1),

¹Здесь и далее в скобках — название гена у человека, кодирующего данный белок.

эритроцитарным анкирином (ANK1) (кластер III). Ввиду своей мембранной локализации куллин 5 (CUL5) отнесен программой в кластер мембранных белков, при этом показано, что он оказывает влияние на динамику цитоскелета [42].

II кластер белков объединяет структурные компоненты микротрубочек, актиновых нитей, регуляторы полимеризации и деполимеризации, в том числе трансформирующий белок RhoA — важнейший регулятор организации цитоскелета, динамики цитоскелета, миграции клеток и клеточного цикла. Интересно отметить, что RhoA напрямую связан с ганкирином (PSMD10), который представлял собой единственный белок протеасом, не выявлявшийся до полета, но определяющийся на каждой полетной точке. Ганкирин независимо от протеасомы регулирует EGF-индуцированную активацию протеинкиназы B (AKT), которая необходима для пролиферации клеток, посредством ингибирования пути RHOA/ROCK/PTEN. Показано, что условия микрогравитации снижают активность трансформирующего белка RhoA [43]. Возможно, именно изменение уровня ганкирина оказывает

влияние на путь Rhoa в условиях микрогравитации. Однако механизмы, контролирующие уровень самого ганкирина, пока не известны.

III кластер представляет собой компоненты цитоскелетной сети, лежащей в основе плазматической мембраны эритроцитов, мембранные белки, связанные с цитоскелетом, и другие ассоциированные с ними протеины.

Что касается процессов энергетики (рис. 1), обогащение генами данных процессов достоверно снижалось на 3 и 6-й месяцы полета. Наибольшее снижение представленности белков в процессах энергетического хозяйства клетки было обусловлено снижением концентрации (ниже чувствительности масс-спектрометра) 5 белков гликолиза (альдозазы C (ALDOC), глюкозо-1,6-бисфосфат синтазы (PGM2L1), пируваткиназ (PKM и PKLR), а также глюкозо-6-фосфат изомеразы (GPI)) (рис. 7). Эти компоненты важны в реакциях метаболизма ADP, NAD, NADH, т.е. в регуляции путей энергетического метаболизма, включая гликолиз, окисление жирных кислот (β -окисление), цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование.

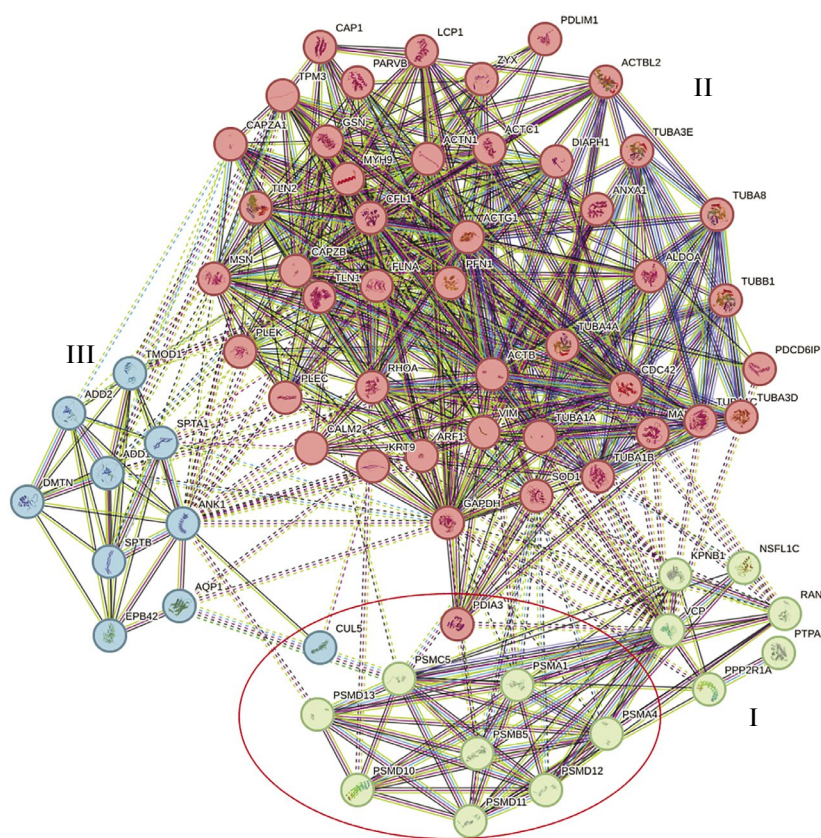


Рис. 6. Взаимодействия 10 белков, исчезающих или появляющихся (PSMD10) во время полета (заключенные в овал), относящихся к процессам, представленность которых достоверно снизилась во время космического полета (КП) (иммунная система, протеасомы и метаболизм), с белками организации цитоскелета. Кластеризация произведена с помощью метода k -средних.

Аналогично были построены молекулярные сети взаимодействий с белками цитоскелета с помощью программы *String* (рис. 8). Кластеризация по методу *k*-средних отнесла белки гликолиза в один кластер с белками альдоза А (ALDOA) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой (GAPDH), которые, помимо участия в гликолизе, влияют на организацию цитоскелета (GAPDH модулирует организацию и сборку цитоскелета, ALDOA вместе с кофилином поддерживает полимеризацию и деполимеризацию актиновых нитей в упорядоченном динамическом равновесии). Метод *k*-средних выделил 3 кластера среди белков цитоскелета. На рис. 8 самый большой кластер (кластер I) представляет собой белки актинового цитоскелета и микротрубочек, как структурные, так и регуляторные. Белки II кластера относятся к белкам микротрубочек, задействованных в митозе. III кластер представляет собой мембрано-связанные белки цитоскелета. С каждым из кластеров белки гликолиза имели прямые связи: с первым кластером через белки — профилин-1 (PFN1), талин-1 (TLN1), филамин А (FLNA), цепь α -1В тубулина (TUBA1B), β -актин (ACTB), γ -актин (ACTG1), со вторым кластером через валозин-содержащий белок (VCP), и с третьим кластером — через α -аддуцин (ADD1), аддуцин-2 (ADD2), мембранный белок эритроцитов 4.2 (EPB42), α -цепь спектрина эритроцитов (SPTA1).

Таким образом, анализ белковой смеси капиллярной крови, полученной при экстракции из высушенных пятен крови, предоставил первую возможность «увидеть» белки внутриклеточного хозяйства напрямую, в отличие от белков клеточной локализации из плазмы крови, куда они попадают аберрантно. Поскольку в высушенном пятне цельной крови присутствовали, кроме белков плазмы, клетки крови (эритроциты и лейкоциты), их разрушение в процессе пробоподготовки обеспечило выход цитоплазматического содержимого в экстракт.

Применяя панорамный подход протеомики на основе хромато-масспектрометрии, удалось выявить, в среднем, от 450 до 550 белков в полетных образцах. Число биологических процессов, в которых участвовали эти протеины, и которые устанавливались высоко достоверно, колебалось от 775 до 837, на различных точках сбора образцов. Был выполнен расчет процентного обогащения белками биологических процессов, в которых участвуют определенные группы белков. Мы полагали, что чем выше процент обогащения, тем более активно протекает данный процесс. Таким образом, динамика этого расчетного показателя в течение полета может дать информацию о течении биологического процесса в клетке. В дальнейшем анализе нами были рассмотрены функциональные категории важнейших внутриклеточных процессов, в группах

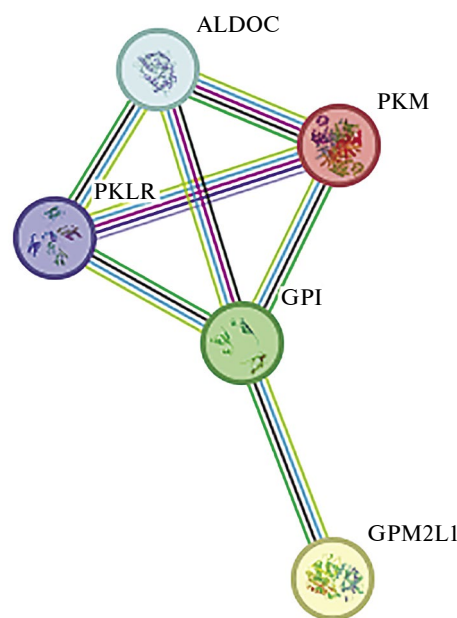


Рис. 7. Взаимодействия 5 белков, относящихся к процессам энергетического метаболизма, представленность которых достоверно снизилась во время космического полета.

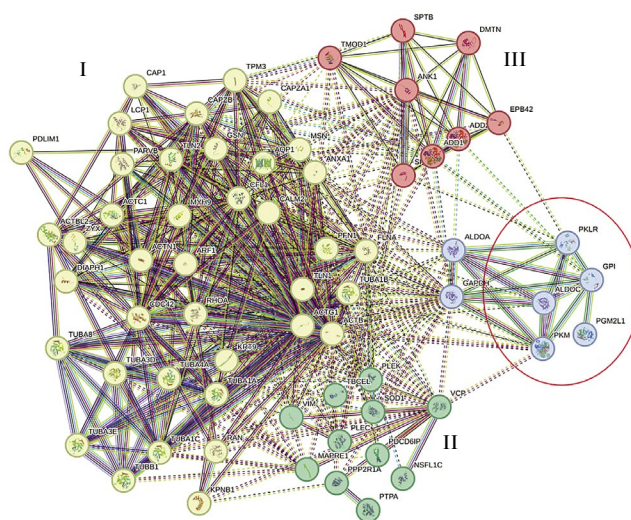


Рис. 8. Взаимодействия 5 белков, относящихся к процессам энергетики, представленность которых достоверно снизилась во время космического полета (обведены овалом), с белками организации цитоскелета.

Кластеризация произведена с помощью метода *k*-средних.

высоко- и среднеобогатенных процессов (обогатенные белками свыше 50% и от 30 до 50% от всей насыщенности белками по базам данным).

С помощью однофакторного дисперсионного анализа показателей обогащения белками групп биологических внутриклеточных процессов удалось выявить достоверную динамику в течение полета в группах "энергетика", "презентация молекул на мембране, инициация иммунной защиты", "протеостаз" и "метаболизм". Характер этой динамики указывал, что комплексы механизмов протеостаза и внутриклеточных процессов, относящихся к презентации молекул на мембране и инициации иммунной защиты — реагируют на невесомость остро — снижение белковой представленности в этих процессах выявляется резко уже через 7 сут КП. Биологические процессы, отнесенные к категориям "энергетика" и "метаболизм", также снижают свою активность, но позднее, в интервале времени до 3-го месяца полета.

Использование биоинформатических инструментов анализа (кластеризация по *k*-средним, построение белковых сетей взаимодействий с помощью программы *String*) позволило получить представление о важности молекулярных связей цитоскелета, процессов протеостаза и процессов метаболизма, в т.ч. производства энергии в клетке.

К изучению процессов протеостаза — комплекса внутриклеточных процессов, обеспечивающего присутствие необходимых белков в нужном количестве и правильной конформации в определенном локусе клетки, там где необходимо их участие в различных процессах — привлекает пристальное внимание молекулярных биологов. Выявленная в нашем исследовании множественная связь белков протеостаза (в т.ч. организации и разборки протеасом) с белками цитоскелета дает представление о протеостазе как об адресате прямого влияния невесомости, наравне с цитоскелетом и внеклеточным матриксом.

Каноническая функция протеасом заключается в расщеплении пептидов в АТФ/убиквитин-зависимом процессе нелизосомальным путем. Показано, что они образуют ключевой компонент системы убиквитин-протеасомы (UPS) и контроля качества клеточного белка (PQC). Убиквитинирование белка и последующий протеолиз и деградация протеасомой являются важными механизмами регуляции клеточного цикла, роста и дифференцировки клеток, транскрипции генов, передачи сигнала и апоптоза. Следствием нарушения сборки и функционирования протеасомного комплекса являются снижение протеолитической активности и снижение доступности свободных аминокислот в клетке, а также накопление поврежденных или неправильно свернутых видов белков. Установлено, что нарушение функции протеасомного комплекса входит

в патогенез нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных реакций и аутоиммунных заболеваний, а также системных реакций на повреждение ДНК [44–47].

По-видимому, многочисленные молекулярные связи цитоскелета и механизмов протеостаза способны подключать к ответу на микрогравитацию, множественным распределением влияния на них, большинство внутриклеточных процессов.

ВЫВОДЫ

1. Изучение белкового состава экстракта СПК космонавтов, собранных непосредственно в полете, перспективно для анализа динамики биологических процессов во время адаптации организма к микрогравитации.

2. Большая представленность в протеоме сухих пятен внутриклеточных белков впервые делает возможным изучение процессов "домашнего хозяйства" клеток.

3. Среди высоко и в средней степени обогатенных белками внутриклеточных процессов выявляются процессы с достоверной динамикой на 7-е сут КП, а также на 3 и 6-й месяцы полета: это кластеры процессов энергетике, презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты, протеостаза и метаболизма.

4. Выявлены конкретные биологические процессы, в которых наиболее сильно снизилась представленность белков, что отразилось на ослаблении активности в презентации молекул на мембране, инициации иммунной защиты, а также в механизмах протеостаза в остром периоде адаптации к факторам начального этапа полета.

5. Показано тесное взаимодействие с белками организации цитоскелета протеинов, исчезающих или вновь появляющихся в протеоме экстрактов из СПК во время полета и относящихся к процессам, активность которых достоверно снизилась во время КП (иммунная система, протеостаз, метаболизм).

Финансирование работы. Отбор проб биологического материала и хромато-масс-спектрометрический анализ выполнены при финансировании Госкорпорации "Роскосмос". Комплексный анализ данных выполнен в рамках темы фундаментальных научных исследований *FMFR-2024-0032*.

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 Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН (Москва) и Международной многосторонней комиссией по экспертизе научных исследований с участием

человека (*Human Research Multilateral Review Board*), протокол № 532 от 18.12.2019 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. *da Silveira W.A., Fazelinia H., Rosenthal S.B. et al.* Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact // *Cell*. 2020. V. 183. № 5. P. 1185.
2. *Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J. et al.* The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight // *Science*. 2019. V. 364. № 6436. P. eaau8650.
3. *Nguyen H.P., Tran P.H., Kim K.S., Yang S.G.* The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function // *NPJ Microgravity*. 2021. V. 7. № 1. P. 44.
4. *Indo H.P., Majima H.J., Terada M. et al.* Changes in mitochondrial homeostasis and redox status in astronauts following long stays in space // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 39015.
5. *Феллер В.* Введение в теорию вероятностей и ее приложения. В 2-х т. / Пер. с англ. М.: Мир, 1984. Т. 1. 528 с.
6. *Феллер В.* Введение в теорию вероятностей и ее приложения. В 2-х т. Пер. с англ. М.: Мир, 1984. Т. 2. 738 с.
7. *Шеффе Г.* Дисперсионный анализ. 2-е изд. Пер. с англ. М.: Наука, 1980. 512 с.
8. *Buravkova L.B., Larina I.M., Andreeva E.R., Grigoriev A.I.* Microgravity effects on the matrisome // *Cells*. 2021. V. 10. № 9. P. 2226.
9. *Geiger B., Bershadsky A., Pankov R., Yamada K.M.* Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix and the cytoskeleton // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001. V. 2. № 11. P. 793.
10. *Leckband D.E., le Duc Q., Wang N., de Rooij J.* Mechanotransduction at cadherin-mediated adhesions // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2011. V. 23. № 5. P. 523.
11. *Park J.S., Burckhardt C.J., Lazcano R. et al.* Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture // *Nature*. 2020. V. 578. № 7796. P. 621.
12. *Liu Z., Tan J.L., Cohen D.M. et al.* Mechanical tugging force regulates the size of cell-cell junctions // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 22. P. 9944.
13. *Vogel V., Sheetz M.* Local force and geometry sensing regulate cell functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006. V. 7. № 4. P. 265.
14. *Wang N., Butler J.P., Ingber D.E.* Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton // *Science*. 1993. V. 260. № 5111. P. 1124.
15. *Loisel T.P., Boujemaa R., Pantaloni D., Carlier M.F.* Reconstitution of actin-based motility of *Listeria* and *Shigella* using pure proteins // *Nature*. 1999. V. 401. № 6753. P. 613.
16. *Kitamura K., Tokunaga M., Iwane A.H., Yanagida T.* A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometres // *Nature*. 1999. V. 397. № 6715. P. 129.
17. *Chan C.Y., Pedley A.M., Kim D. et al.* Microtubule-directed transport of purine metabolons drives their cytosolic transit to mitochondria // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 51. P. 13009.
18. *Srere P.A.* The metabolon // *Trends Biochem. Sci.* 1985. V. 10. P. 109.
19. *Pedley A.M., Benkovic S.J.* A new view into the regulation of purine metabolism: The purinosome // *Trends Biochem. Sci.* 2017. V. 42. № 2. P. 141.
20. *Wilson M.Z., Gitai Z.* Beyond the cytoskeleton: Mesoscale assemblies and their function in spatial organization // *Curr. Opin. Microbiol.* 2013. V. 16. № 2. P. 177.
21. *Castellana M., Wilson M.Z., Xu Y. et al.* Enzyme clustering accelerates processing of intermediates through metabolic channeling // *Nat. Biotechnol.* 2014. V. 32. № 10. P. 1011.
22. *French J.B., Jones S.A., Deng H. et al.* Spatial colocalization and functional link of purinosomes with mitochondria // *Science*. 2016. V. 351. № 6274. P. 733.
23. *An S., Deng Y., Tomsho J.W. et al.* Microtubule-assisted mechanism for functional metabolic macromolecular complex formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 29. P. 12872.
24. *Ingber D.E.* Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. Pt. 7. P. 1157.
25. *Milner D.J., Mavroidis M., Weisleder N., Capetanaki Y.* Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function // *J. Cell Biol.* 2000. V. 150. № 6. P. 1283.
26. *Boldogh I.R., Pon L.A.* Mitochondria on the move // *Trends Cell Biol.* 2007. V. 17. № 10. P. 502.
27. *Anesti V., Scorrano L.* The relationship between mitochondrial shape and function and the cytoskeleton // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1757. № 5–6. P. 692.
28. *Locatelli L., Cazzaniga A., De Palma C. et al.* Mitophagy contributes to endothelial adaptation to simulated microgravity // *FASEB J.* 2020. V. 34. № 1. P. 1833.
29. *Jeong A.J., Kim Y.J., Lim M.H. et al.* Microgravity induces autophagy via mitochondrial dysfunction in human Hodgkin's lymphoma cells // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 14646.

30. Mao X.W., Pecaui M.J., Stodieck L.S. et al. Spaceflight environment induces mitochondrial oxidative damage in ocular tissue // *Radiat. Res.* 2013. V. 180. № 4. P. 340.
31. Schatten H., Lewis M.L., Chakrabarti A. Spaceflight and clinorotation cause cytoskeleton and mitochondria changes and increases in apoptosis in cultured cells // *Acta Astronaut.* 2001. V. 49. № 3–10. P. 399.
32. Nikawa T., Ishidoh K., Hirasaka K. et al. Skeletal muscle gene expression in space-flown rats // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 3. P. 522.
33. Qu L., Chen H., Liu X. et al. Protective effects of flavonoids against oxidative stress induced by simulated microgravity in SH-SY5Y cells // *Neurochem. Res.* 2010. V. 35. № 9. P. 1445.
34. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. V. 1773. № 11. P. 1645.
35. Oyewole A.O., Birch-Machin M.A. Mitochondria-targeted antioxidants // *FASEB J.* 2015. V. 29. № 12. P. 4766.
36. Epe B. DNA damage spectra induced by photosensitization // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2012. V. 11. № 1. P. 98.
37. Kvam E., Tyrrell R.M. Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation // *Carcinogenesis.* 1997. V. 18. № 12. P. 2379.
38. Zhuang S., Demirs J.T., Kochevar I.E. p38 mitogen-activated protein kinase mediates bid cleavage, mitochondrial dysfunction, and caspase-3 activation during apoptosis induced by singlet oxygen but not by hydrogen peroxide // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 34. P. 25939.
39. Michaletti A., Gioia M., Tarantino U., Zolla L. Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: a proteomic and metabolomics profile // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 15376.
40. Muller F.L., Liu Y., Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 47. P. 49064.
41. Wu L., Pu Z., Feng J. et al. The ubiquitin-proteasome pathway and enhanced activity of NF-kappa B in gastric carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2008. V. 97. № 5. P. 439.
42. Duncan E.D., Han K.J., Trout M.A., Prekeris R. Ubiquitylation by Rab40b/Cul5 regulates Rap2 localization and activity during cell migration // *J. Cell Biol.* 2022. V. 221. № 4. P. e202107114.
43. Shi F., Wang Y.C., Hu Z.B. et al. Simulated microgravity promotes angiogenesis through rhoA-dependent rearrangement of the actin cytoskeleton // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. V. 41. № 1. P. 227.
44. Kleiger G., Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system // *Trends Cell Biol.* 2014. V. 24. № 6. P. 352.
45. Harris L.D., Jasem S., Licchesi J.D.F. The Ubiquitin System in Alzheimer's Disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. V. 1233. P. 195.
46. Maejima Y. The critical roles of protein quality control systems in the pathogenesis of heart failure // *J. Cardiol.* 2020. V. 75. № 3. P. 219.
47. Çetin G., Klafack S., Studencka-Turski M. et al. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells // *Biomolecules.* 2021. V. 11. № 1. P. 60.

REFERENCES

1. da Silveira W.A., Fazelinia H., Rosenthal S.B. et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact // *Cell.* 2020. V. 183. № 5. P. 1185.
2. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J. et al. The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight // *Science.* 2019. V. 364. № 6436. P. eaau8650.
3. Nguyen H.P., Tran P.H., Kim K.S., Yang S.G. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function // *NPJ Microgravity.* 2021. V. 7. № 1. P. 44.
4. Indo H.P., Majima H.J., Terada M. et al. Changes in mitochondrial homeostasis and redox status in astronauts following long stays in space // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 39015.
5. Feller V. An introduction to probability theory and its applications. In 2 volumes. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 1968. V. 1. 526 p.
6. Feller V. An introduction to the theory of probability and its applications. In 2 volumes. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 1966. V. 2. 658 p.
7. Scheffe G. Analysis of variance. N.Y.: Wiley, 1959. 504 p.
8. Buravkova L.B., Larina I.M., Andreeva E.R., Grigoriev A.I. Microgravity effects on the matrisome // *Cells.* 2021. V. 10. № 9. P. 2226.
9. Geiger B., Bershadsky A., Pankov R., Yamada K.M. Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix and the cytoskeleton // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001. V. 2. № 11. P. 793.
10. Leckband D.E., le Duc Q., Wang N., de Rooij J. Mechanotransduction at cadherin-mediated adhesions // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2011. V. 23. № 5. P. 523.
11. Park J.S., Burckhardt C.J., Lazcano R. et al. Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture // *Nature.* 2020. V. 578. № 7796. P. 621.

12. *Liu Z., Tan J.L., Cohen D.M. et al.* Mechanical tugging force regulates the size of cell-cell junctions // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 22. P. 9944.
13. *Vogel V., Sheetz M.* Local force and geometry sensing regulate cell functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006. V. 7. № 4. P. 265.
14. *Wang N., Butler J.P., Ingber D.E.* Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton // *Science.* 1993. V. 260. № 5111. P. 1124.
15. *Loisel T.P., Boujemaa R., Pantaloni D., Carlier M.F.* Reconstitution of actin-based motility of *Listeria* and *Shigella* using pure proteins // *Nature.* 1999. V. 401. № 6753. P. 613.
16. *Kitamura K., Tokunaga M., Iwane A.H., Yanagida T.* A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometres // *Nature.* 1999. V. 397. № 6715. P. 129.
17. *Chan C.Y., Pedley A.M., Kim D. et al.* Microtubule-directed transport of purine metabolons drives their cytosolic transit to mitochondria // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 51. P. 13009.
18. *Srere P.A.* The metabolon // *Trends Biochem. Sci.* 1985. V. 10. P. 109.
19. *Pedley A.M., Benkovic S.J.* A new view into the regulation of purine metabolism: The purinosome // *Trends Biochem. Sci.* 2017. V. 42. № 2. P. 141.
20. *Wilson M.Z., Gitai Z.* Beyond the cytoskeleton: Mesoscale assemblies and their function in spatial organization // *Curr. Opin. Microbiol.* 2013. V. 16. № 2. P. 177.
21. *Castellana M., Wilson M.Z., Xu Y. et al.* Enzyme clustering accelerates processing of intermediates through metabolic channeling // *Nat. Biotechnol.* 2014. V. 32. № 10. P. 1011.
22. *French J.B., Jones S.A., Deng H. et al.* Spatial colocalization and functional link of purinosomes with mitochondria // *Science.* 2016. V. 351. № 6274. P. 733.
23. *An S., Deng Y., Tomsho J.W. et al.* Microtubule-assisted mechanism for functional metabolic macromolecular complex formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 29. P. 12872.
24. *Ingber D.E.* Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. Pt. 7. P. 1157.
25. *Milner D.J., Mavroidis M., Weisleder N., Capetanaki Y.* Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function // *J. Cell Biol.* 2000. V. 150. № 6. P. 1283.
26. *Boldogh I.R., Pon L.A.* Mitochondria on the move // *Trends Cell Biol.* 2007. V. 17. № 10. P. 502.
27. *Anesti V., Scorrano L.* The relationship between mitochondrial shape and function and the cytoskeleton // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1757. № 5–6. P. 692.
28. *Locatelli L., Cazzaniga A., De Palma C. et al.* Mitophagy contributes to endothelial adaptation to simulated microgravity // *FASEB J.* 2020. V. 34. № 1. P. 1833.
29. *Jeong A.J., Kim Y.J., Lim M.H. et al.* Microgravity induces autophagy via mitochondrial dysfunction in human Hodgkin's lymphoma cells // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 14646.
30. *Mao X.W., Pecaute M.J., Stodieck L.S. et al.* Spaceflight environment induces mitochondrial oxidative damage in ocular tissue // *Radiat. Res.* 2013. V. 180. № 4. P. 340.
31. *Schatten H., Lewis M.L., Chakrabarti A.* Spaceflight and clinorotation cause cytoskeleton and mitochondria changes and increases in apoptosis in cultured cells // *Acta Astronaut.* 2001. V. 49. № 3–10. P. 399.
32. *Nikawa T., Ishidoh K., Hirasaka K. et al.* Skeletal muscle gene expression in space-flown rats // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 3. P. 522.
33. *Qu L., Chen H., Liu X. et al.* Protective effects of flavonoids against oxidative stress induced by simulated microgravity in SH-SY5Y cells // *Neurochem. Res.* 2010. V. 35. № 9. P. 1445.
34. *Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A.* Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. V. 1773. № 11. P. 1645.
35. *Oyewole A.O., Birch-Machin M.A.* Mitochondria-targeted antioxidants // *FASEB J.* 2015. V. 29. № 12. P. 4766.
36. *Epe B.* DNA damage spectra induced by photosensitization // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2012. V. 11. № 1. P. 98.
37. *Kvam E., Tyrrell R.M.* Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation // *Carcinogenesis.* 1997. V. 18. № 12. P. 2379.
38. *Zhuang S., Demirs J.T., Kochevar I.E.* p38 mitogen-activated protein kinase mediates bid cleavage, mitochondrial dysfunction, and caspase-3 activation during apoptosis induced by singlet oxygen but not by hydrogen peroxide // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 34. P. 25939.
39. *Michaletti A., Gioia M., Tarantino U., Zolla L.* Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: a proteomic and metabolomics profile // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 15376.
40. *Muller F.L., Liu Y., Van Remmen H.* Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 47. P. 49064.
41. *Wu L., Pu Z., Feng J. et al.* The ubiquitin-proteasome pathway and enhanced activity of NF-kappa B in

- gastric carcinoma // J. Surg. Oncol. 2008. V. 97. № 5. P. 439.
42. Duncan E.D., Han K.J., Trout M.A., Prekeris R. Ubiquitylation by Rab40b/Cul5 regulates Rap2 localization and activity during cell migration // J. Cell Biol. 2022. V. 221. № 4. P. e202107114.
43. Shi F., Wang Y.C., Hu Z.B. et al. Simulated microgravity promotes angiogenesis through rhoa-dependent rearrangement of the actin cytoskeleton // Cell Physiol. Biochem. 2017. V. 41. № 1. P. 227.
44. Kleiger G., Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system // Trends Cell Biol. 2014. V. 24. № 6. P. 352.
45. Harris L.D., Jasem S., Licchesi J.D.F. The Ubiquitin System in Alzheimer's Disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2020. V. 1233. P. 195.
46. Maejima Y. The critical roles of protein quality control systems in the pathogenesis of heart failure // J. Cardiol. 2020. V. 75. № 3. P. 219.
47. Çetin G., Klafack S., Studencka-Turski M. et al. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells // Biomolecules. 2021. V. 11. № 1. P. 60.

Proteome of Dried Blood Spots of Cosmonauts during a 6-Month Flight

I. M. Larina^a, D. N. Kashirina^{a,*}, L. Kh. Pastushkova^a, A. S. Kononikhin^{a,b},
A. M. Nosovsky^a, A. G. Brzhozovsky^{a,b}, E. N. Nikolaev^b, O. I. Orlov^a

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

^b*Skolkovo Institute of Science and Technology, Skolkovo, Moscow region, Russia*

*E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

For successful exploration of near space, construction of planetary bases and exploration of the Solar System planets, it is necessary to fill the gaps in understanding the molecular mechanisms of the human body response to space flight (SF) conditions. Subsequently, this will make it possible to get closer to the discovery of potential molecular targets for protection against adverse processes occurring in the body under the influence of SF conditions. The aim of the work was to assess the effect of a 6-month space flight on the proteome of dried blood spots of cosmonauts. As a result of proteomic analysis, processes with highly and moderately enriched proteins were identified. Among them, processes with reliable dynamics were identified on the 7th day of SF, as well as on the 3rd and 6th months of flight: these are clusters of energy processes, presentation of molecules on the membrane, initiation of immune defense, proteostasis and metabolism. Biological processes were identified in which the representation of proteins decreased most significantly, which was reflected in a weakening of activity in the presentation of molecules on the membrane, the initiation of immune defense, as well as in the mechanisms of proteostasis in the acute period of adaptation to the factors of the initial stage of flight. It has been shown that there is a close interaction with proteins of the cytoskeleton organization that disappear or reappear in the dried blood spots proteome during flight, and that relate to processes whose activity significantly decreased during SF (immune system, proteostasis, metabolism).

Keywords: cosmonauts, proteome, dried blood spots, cytoskeleton.

УДК 57.042

АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕЙКОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА В ОТВЕТ НА ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРЕБЫВАНИЕ В АНТАРКТИДЕ

© 2024 г. Н.Н. Вейко¹, Е.С. Ершова¹, Е.М. Малиновская¹, Е.А. Савинова¹,
Ю. М. Чудакова¹, Ю. И. Елисеева¹, С. В. Костюк¹, А. А. Садова², В. А. Шмаров^{2,*},
М. П. Рыкова², Н. Ю. Осецкий², С. А. Пономарёв²

¹ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

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

*E-mail: shmarov.v.a@gmail.com

Поступила в редакцию 25.04.2024 г.

После доработки 28.06.2024 г.

Принята к публикации 01.07.2024 г.

Известно, что окислительный стресс и старение изменяют содержание повтора сателлита III (1q12) (SatIII(1q)) и теломерного повтора (*telomere repeat*, *TR*) в ДНК клеток человека. Экстремальные условия Антарктиды потенциально могут влиять на количество этих повторов в клетках крови человека, что может быть связано с угнетением антиоксидантной системы и активацией апоптоза. В данной работе были проанализированы содержание повтора рибосомной ДНК (рДНК), повторов SatIII(1q) и TR в лейкоцитах 11 мужчин – членов экспедиции на станцию Восток в 2019–2020 гг. Для наблюдения динамических изменений в количестве повторяющихся элементов генома и степени окисления ДНК проводили 6 заборов крови: до прибытия в Антарктиду, через 27, 85, 160, 270 и 315 дней зимовки. Для анализа адаптивных изменений измеряли уровни экспрессии генов белков BAX, BCL2, NOX4, NRF2, SOD1, HIF1. Удалось обнаружить снижение содержания SatIII(1q) и увеличение содержания TR на фоне стабильного содержания рДНК в клетках крови людей в ходе зимовки. Эти изменения наряду со снижением маркера окисления 8-oxodG в ДНК ассоциированы с увеличением активности гена *NOX4*, снижением активности гена *NRF2*, а также увеличением экспрессии гена проапоптотического белка BAX. Таким образом, зимовка в Антарктиде стимулирует в организме человека адаптивный ответ, который включает усиление элиминации из кровотока "балластных" клеток с высоким уровнем окисления ДНК, с высоким содержанием повтора SatIII(1q) и низким содержанием TR. В развитии ответа значительную роль может играть повышение уровня АФК вследствие хронической активации гена *NOX4* на фоне блокирования активности гена антиокислительного транскрипционного фактора NRF2.

Ключевые слова: рДНК, SatIII, теломерный повтор, NOX4, NRF2, Антарктида, апоптоз, окислительный стресс.

DOI: 10.31857/S0131164624040107 **EDN:** BSPZVV

Вариация числа копий (CNVs) определенных фрагментов ДНК является важнейшим свойством генома человека [1, 2]. Тандемные повторы широко представлены в геноме и характеризуются выраженным количественным полиморфизмом [3–6]. Ранее мы исследовали CNVs трех типов тандемных повторов – повтора рибосомной ДНК (рДНК), сателлитного повтора III (Satellite III, SatIII) и теломерного повтора (*telomere repeat*, *TR*) – в условиях действия внешних и внутренних повреждающих факторов на организм человека и на культивируемые клеточные линии [7–13].

Число копий рДНК (rDNA CN) в геноме человека варьирует от 200 до 900 копий [9, 14]. Обнаружено, что геномы больных шизофренией содержат повышенное количество рДНК по сравнению со здоровым контролем [7, 15, 16]. Геномы пожилых людей с признаками когнитивных расстройств, напротив, содержат низкое количество копий рДНК [14], а в геномах долгожителей этот показатель варьирует в узком диапазоне от 300 до 500 копий [9]. На примере культивируемых клеток мы показали, что копийность рДНК – стабильная характеристика генома, которая не изменяется при действии генотоксичных агентов [17].

SatIII(1q) является частью прицентромерного гетерохроматина первой хромосомы (1q12) [18], его содержание в геноме человека не является стабильным генетическим признаком и варьирует от 5 до 50 пг/нг ДНК [10, 11, 17]. В отличие от повтора рДНК, число копий SatIII(1q) в клетках одной и той же клеточной популяции изменяется в зависимости от внешних и внутренних факторов, индуцирующих окислительный стресс. На клеточных линиях показано, что малые дозы повреждающих агентов, а также старение, приводят к увеличению в популяции числа клеток с большим содержанием SatIII(1q) [10]. Такие клетки не отвечают на пролиферативные стимулы и не способны к развитию адаптивного ответа, а при увеличении интенсивности стрессорного воздействия — гибнут и элиминируются из клеточной популяции [13], в результате чего популяция обогащается клетками с низким содержанием повтора SatIII(1q). Таким образом, низкое содержание SatIII(1q) в ДНК ассоциировано либо с эффективной нейтрализацией или отсутствием окислительного стресса (например, в клетках детей или культивируемых клетках ранних пассажей), либо с высоким уровнем стресса (при действии больших доз повреждающих агентов или при заболевании, которое сопровождается эндогенным окислительным стрессом). Так, психоэмоциональный стресс у студентов-медиков, связанный со сдачей экзаменов, сопровождается значительным снижением содержания SatIII(1q) в лимфоцитах по сравнению с числом копий этого повтора у тех же студентов в период отсутствия острого стресса [19].

Известно, что участки ДНК, содержащие повторы SatIII, могут транскрибироваться с образованием длинных некодирующих РНК (lncRNA) при действии стресс-фактора, например, теплового шока, окислительного стресса или тяжелых металлов [20]. То есть, транскрипция SatIII — один из признаков ответа клеток на стресс. Некоторые авторы полагают, что транскрипция SatIII(1q) является причиной амплификации этого повтора в ДНК [21].

TR (у человека — (TTAGGG) n) расположены на концах хромосом. Содержание TR в геноме так же, как и содержание SatIII, не является стабильным генетическим признаком [22–24] и зависит от многих факторов: возраст клеток, уровень окислительного стресса, эндогенные заболевания, мутации в генах репарации [25, 26]. Исследуя репликативное старение культивируемых фибробластов кожи человека, мы обнаружили отрицательную корреляцию между числом копий SatIII и TR [10, 11].

Исследование клеток крови зимовщиков на протяжении периода их работы в Антарктиде является уникальной возможностью проследить изменение числа tandemных повторов в геноме при действии экстремальных факторов внешней среды

(изоляция, холод, низкое атмосферное давление, УФ-излучение, измененное магнитное поле), которые индуцируют психоэмоциональный и физиологический стресс. Мы полагаем, что анализ CNVs повторов позволяет оценить уровень стресса в организме зимовщиков в сравнении с другими, уже известными состояниями человека. Опираясь на наши предыдущие исследования, мы проанализировали ассоциации CNVs трех tandemных повторов с рядом других параметров клеток, которые отражают уровень стресса в клеточной популяции. Прежде всего, мы оценили уровень повреждения клеточной ДНК, определив содержание маркера окисления 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-oxodG) [27, 28]. Кроме того, уровень окислительного стресса в клетках крови зимовщиков оценивался по изменениям в экспрессии генов, принимающих участие в метаболизме активных форм кислорода (АФК): НАДФН-оксидазы NOX4 [29], транскрипционного фактора NRF2 [30, 31], супероксид-дисмутазы SOD1 [32, 33], фактора HIF-1A [34–36]. Активацию апоптоза оценивали по изменению соотношения РНК двух белков-антагонистов — BAX и BCL2 [37–40].

Целью настоящего исследования является совместный анализ изменений в содержании трех tandemных повторов генома в ДНК клеток крови, изменений количества РНК SATIII(1q) и изменений в уровне экспрессии некоторых генов, регулирующих уровень окислительного стресса и гибели клеток. В результате впервые было показано, что условия Антарктиды индуцируют в организме человека адаптивный ответ, который заключается в более эффективном элиминировании из кровотока белых клеток крови с высоким содержанием сателлита III(1q12), высоким уровнем окисления ДНК и низким содержанием TR. При этом число копий рДНК остается неизменным, что соотносится с полученными ранее данными.

МЕТОДИКА

Исследования проводили в ходе 64-й Российской Антарктической Экспедиции. Экспедиция проходила с 7 ноября 2018 г. по 6 июня 2020 г., из этого периода на станции "Восток" участники экспедиции находились с 7 февраля 2019 г. по 5 февраля 2020 г. (рис. 1). Исследования проводили на участниках полярной зимовки мужского пола (11 чел.) в возрасте от 32 до 64 лет (в среднем 49.7 ± 10.4 лет). Длина и масса тела составила 174.3 ± 1.9 см и 80.8 ± 2.9 кг соответственно. Уровень физической активности участников экспедиции в ходе пребывания на станции оставался низким на протяжении всего периода и ограничивался периодическими (1–2 раза в неделю) заготовками снега для обеспечения станции питьевой и технической водой. Состояние здоровья участников экспедиции

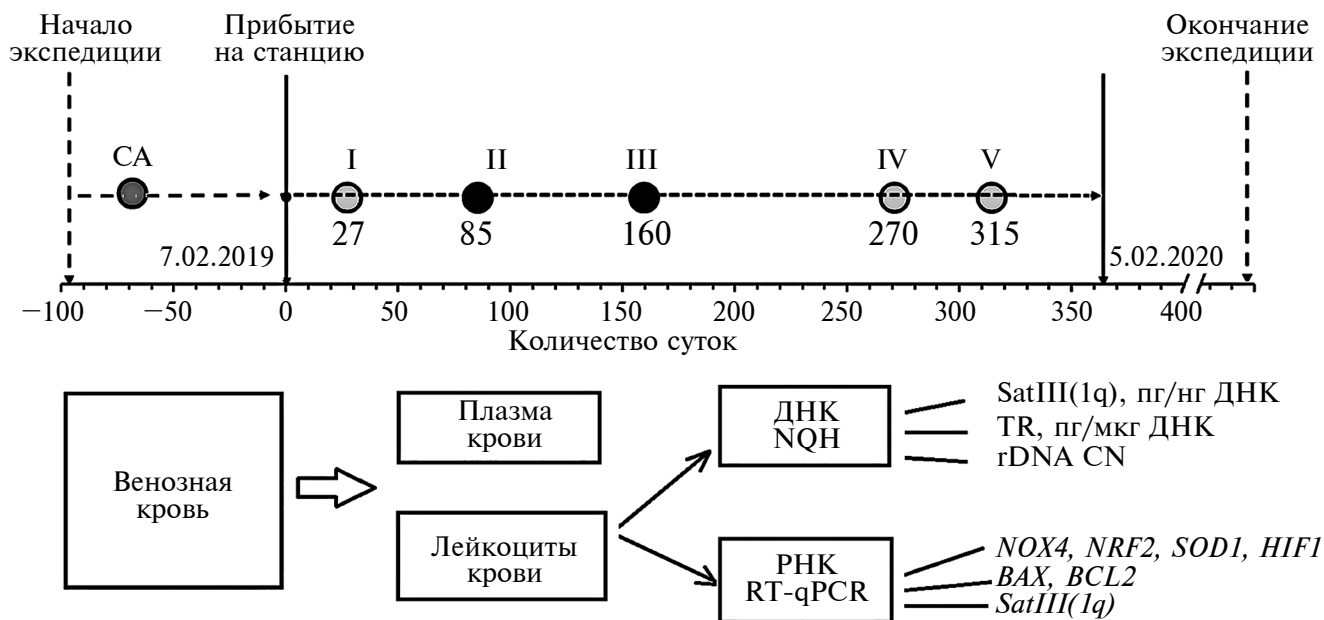


Рис. 1. Общая схема эксперимента.

оставалось удовлетворительным на протяжении всех месяцев зимовки.

Врачом экспедиции были взяты образцы крови у всех участников. Проба СА – кровь брали до прибытия на станцию (контрольная проба). Пробы I–V – кровь брали в различные периоды пребывания людей на станции. Пробы I (06.03.2019), IV (05.11.2019) и V (18.12.2019) позволяют проанализировать ответ организма на функционирование в условиях полярного дня. Пробы II (03.05.2019) и III (16.07.2019) – ответ на функционирование организма в условиях полярной ночи.

Сразу же после получения крови от участников было проведено отделение плазмы от клеток путем центрифугирования. Образцы клеток и плазмы были заморожены и проанализированы после доставки в Москву. Всего было проанализировано 64 образца плазмы крови и 64 образца лейкоцитарной массы (эритроциты были лизированы и отделены от белых клеток крови). Два образца (точки V у № 3 и № 11) не были получены по техническим причинам.

Выделение ДНК проводили методом экстракции органическими растворителями, который подробно описан ранее [15]. Кратко: к 1 мл осадка клеток крови добавляли 100 мкл лизирующего раствора (10% SLS, 0.2 М EDTA, 0.075 мг/мл РНКаза А (*Sigma*, США)), инкубировали 1 ч при 37°C. Далее смесь обрабатывали протеиназой К (0.2 мг/мл, *Promega*, США) в течение 24 ч при 37°C. После фенольной очистки фрагменты ДНК преципитировали в двух объемах этанола в присутствии 2 М ацетата аммония. Осадок дважды промывали

75% этанолом, подсушивали и растворяли в воде. Концентрацию ДНК в растворе определяли дважды: методом спектрофотометрии для первичной оценки количества выделенной ДНК, затем – флуоресцентным методом с применением красителя *PicoGreen* (*Molecular Probes/Invitrogen*, США) и планшетном анализаторе *EnSpire* (*PerkinElmer*, США) при длинах волн возбуждения и излучения 488 и 528 нм, соответственно. Стандартная ошибка определения концентрации ДНК в водном растворе методом флуоресценции составляет 3–5% от измеряемой величины. Относительная стандартная ошибка, включающая этап выделения ДНК, составила $9 \pm 5\%$.

Содержание повторов ДНК в образцах проводили методом нерадиоактивной количественной гибридизации (*non-radioactive quantitative hybridization*, *NQH*), описанным ранее [8, 15]. Кратко: от 4 до 6 точек каждого образца денатурированной ДНК (в концентрации 50 нг/мл) наносили на фильтр (*Optitran BA-S85*, *GE healthcare*, США). Шесть стандартных образцов геномной ДНК с той же концентрацией с известным содержанием повторов рДНК и *SatIII* наносили на тот же фильтр и строили калибровочную кривую для определения зависимости интенсивности сигнала от числа копий повторов в отдельном образце. В качестве контроля неспецифического сигнала на фильтр также наносили ДНК фага λ (50 нг/мл). Фильтр нагревали в вакууме при 80°C в течение 1.5 ч, затем проводили гибридизацию с зондами, подсушенный фильтр сканировали и анализировали с помощью программы *Images6* (Медико-генетический научный центр им. акад.

Н.П. Бочкова, г. Москва). Сигналы от точек одного образца усредняли, содержание повторов высчитывали по калибровочной кривой. Стандартная ошибка метода — $11 \pm 8\%$. Для оценки копийности рДНК использовали зонд р(ETS-18S), соответствующий фрагменту рДНК длиной 5.8 т.п.н., расположенному в области +515—+5321 нуклеотидов от точки начала транскрипции, относительно HSU 13369 (*GenBank*, США). Эта область была клонирована в вектор pBR322. Зонд f-SatIII представлял собой фрагмент ДНК SatIII человека длиной 1.77 т.п.н., полученный в результате рестрикции по сайту EcoRI и клонированный в вектор. Зонды метили биотином с применением набора *Biotin NT Labeling Kit* (*Jena Bioscience GmbH*, Германия).

Метод количественного определения 8-oxodG подробно описан ранее [41]. Кратко: образцы ДНК в виде трех точек (10 нг/точка) наносили на фильтр (*Optitran BA-S85*, *GE Healthcare*, США). Четыре стандартных образца окисленной геномной ДНК (10 нг/точка) с известным содержанием 8-oxodG (определено методом *ESI-MS/MS* на приборе *AB SCIEX 3200 Qtrap*) наносили на тот же фильтр, чтобы построить калибровочную зависимость интенсивности сигнала от числа копий 8-oxodG в образце ДНК. Фильтр нагревали при 80°C в вакууме в течение 1.5 ч, затем инкубировали с антителами против 8-oxodG, конъюгированными с щелочной фосфатазой (*Abcam*). Для детекции использовали *NBT* и *BCIP* (США), по окончании реакции фильтр промывали водой и сушили в темноте, высушенный фильтр сканировали и обрабатывали в программе *Images6*, как описано ранее. Относительная стандартная ошибка составила $15 \pm 5\%$.

РНК выделяли с использованием наборов *YellowSolve* (*Klonogen*, Россия) или реагента *Trizol* (*Invitrogen*, США) согласно протоколам производителей. Концентрацию РНК в образцах определяли с помощью красителя *Quant-iT RiboGreen* (*R11491* *Invitrogen*, США) на планшетном анализаторе *EnSpire* (*PerkinElmer*, США), при длинах волн 487 и 524 нм. Обратную транскрипцию проводили с использованием реагентов компании *Sileks* (Россия) согласно рекомендациям производителя. Количественную ПЦР проводили с применением реагентов *Sybr-Green* ("Евроген", Россия) и прибора *StepOnePlus* (*Applied Biosystems*, США). Специфические праймеры были подобраны и синтезированы компанией "Евроген" (Россия). Реакции проводили в объеме 25 мкл: 2.5 мкл буфера для ПЦР (700 ммоль/л *Tris-HCl*, pH 8.6; 166 ммоль/л сульфата аммония, 35 ммоль/л *MgCl₂*), 2 мкл 1.5 ммоль/л раствора дезоксинуклеотидов, 1 мкл 30 пмоль/л раствора праймеров. Условия подбирали индивидуально для каждой пары праймеров. После денатурации при 95°C в течение 4 мин следовало 40 циклов амплификации, состоящих из следующих этапов: 94°C — 20 с, 56 – 62°C — 30 с, 72°C — 30 с,

затем — финальная элонгация при 72°C в течение 5 мин. Результаты обрабатывали с использованием калибровочной кривой. Стандартная ошибка составила 2%.

Статистические данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Анализ данных проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (p) и анализа вариативности с поправкой Бонферони для множественной проверки статистически значимых различий между временными точками. Значение $p < 0.01$ принимали как достоверное. Анализ корреляций между параметрами проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные анализировали в программе *Excel*, *Microsoft Office* (*Microsoft*, США), *StatPlus2007 Professional software* (<http://www.analystsoft.com>) и *StatGraphics* (*Statgraphics Technologies*, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание тандемных повторов в клетках крови зимовщиков. Количество рДНК в составе ДНК, выделенной из клеток крови каждого участника экспедиции (рис. 2, В, Г), не изменялось в условиях зимовки и варьировало от 437 копий на диплоидный геном (9) до 505 копий (8) (среднее 472 ± 24 копий, медиана 475, $N = 11$). Содержание повтора SatIII(1q) в ДНК зимовщиков варьировало от 7 (1 в точке V) до 36 (2 в точке CA) пг/нг ДНК (среднее 23 ± 8 пг/нг, медиана 22 пг/нг, $N = 11$, $n = 64$). В отличие от рДНК, содержание SatIII(1q) в составе клеточной ДНК достоверно изменялось в процессе зимовки по сравнению с контролем (рис. 2, А, Г). У всех зимовщиков фиксировали волнообразное снижение содержания повтора SatIII(1q) в различные периоды зимовки. Содержание TR в ДНК зимовщиков варьировало от 190 (11 в точке II) до 932 (1 в точке V) пг/мкг ДНК (среднее 314 ± 162 пг/мкг, медиана 268 пг/мкг, $N = 11$, $n = 64$). Содержание TR в образцах ДНК, выделенных из клеток крови одних и тех же людей, возрастало в различные периоды зимовки по сравнению с контролем (рис. 2, Б, Г).

Эти данные демонстрируют снижение у зимовщиков содержания SatIII(1q) на фоне возрастания содержания TR в течение I–III периодов экспедиции (рис. 2, Г). Как показывает график зависимости (рис. 2, Д), между этими параметрами наблюдается отрицательная корреляция: чем больше количество SatIII(1q), тем меньше копий TR в геноме испытуемого. Увеличение содержания TR относительно контроля (CA) в процессе зимовки отрицательно коррелирует со снижением содержания SatIII(1q).

Таким образом, в процессе жизни человека в Антарктиде в ДНК, выделенной из клеток крови зимовщиков, возрастает содержание TR и

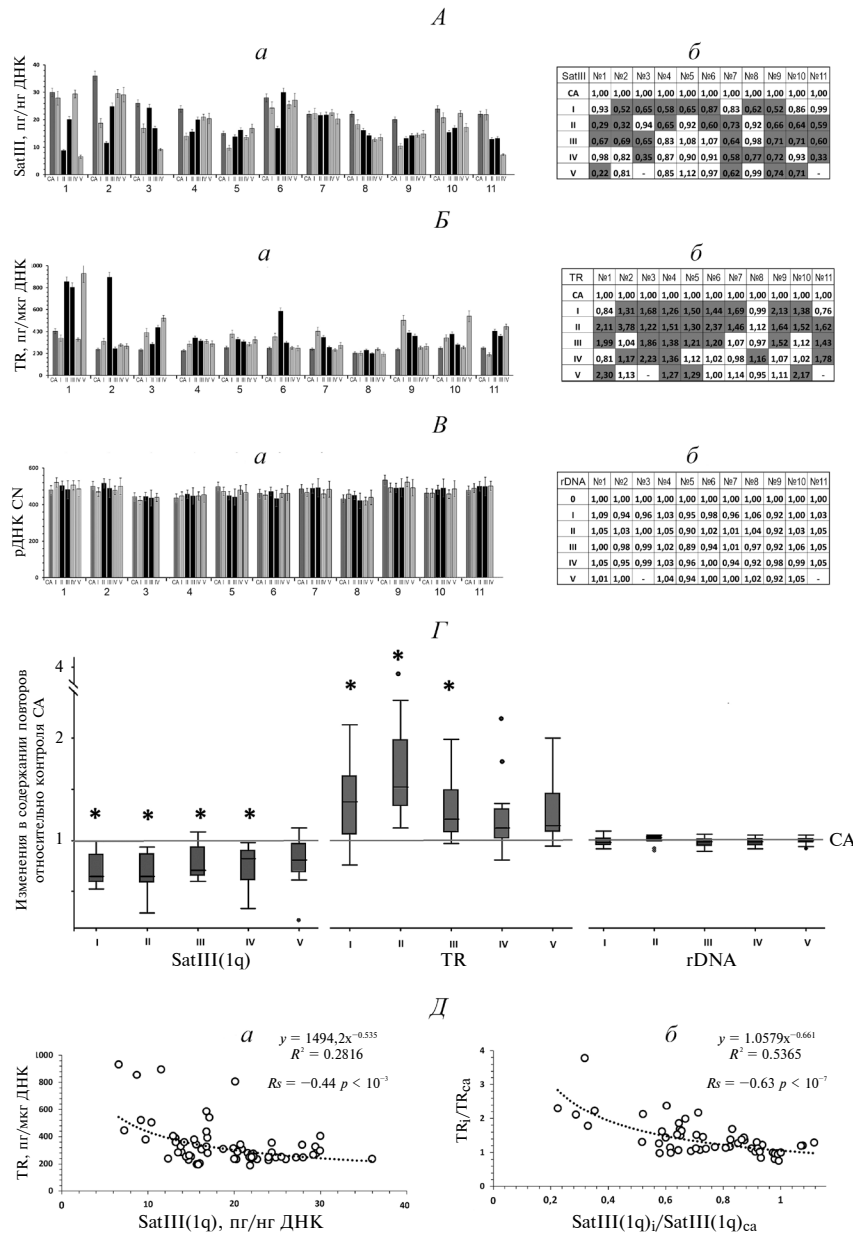


Рис. 2. Изменения содержания трех тандемных повторов в ДНК, выделенной из клеток крови зимовщиков. *А* – содержание повтора SatIII(1q) в образцах ДНК, выделенных из клеток крови каждого зимовщика (*a*), и анализ изменений содержания SatIII(1q) у зимовщиков в условиях работы на станции по сравнению с периодом до прибытия на станцию (*б*); *Б* – содержание повтора TR в образцах ДНК, выделенных из клеток крови каждого зимовщика (*a*), и анализ изменений содержания повтора TR в условиях работы на станции по сравнению с периодом до прибытия на станцию (*б*); *В* – содержание рДНК в образцах ДНК, выделенных из клеток крови каждого зимовщика (*a*), и анализ изменений содержания рДНК в условиях работы на станции по сравнению с периодом до прибытия на станцию (*б*); *Г* – изменения в содержании повторов в клетках, полученных от зимовщиков в точках I–V, по сравнению с контролем (CA). Точки I–IV: *N* = 11 образцов ДНК; V: *N* = 9. * – содержание повторов в группе I–V отличается от содержания в контрольной группе (*p* < 0.01). *Д* – зависимость содержания (*a*) и изменения содержания (*б*) TR в ДНК от содержания и изменения содержания повтора SatIII(1q). Приводятся данные корреляционного анализа Спирмена (*R_s* и *p*). На рисунках *А–В* приводится среднее значение для трех измерений и ошибка измерения (*SE*). Темно-серый цвет столбиков – пробы крови получены до прибытия на станцию (проба CA). Серый цвет – пробы, полученные в период полярного дня. Черный цвет – пробы, полученные в период полярной ночи. На рисунках *А–В* белый цвет в таблицах – значение параметра не изменилось (*p* > 0.05, *U*-test); серый – значение параметра отличается от контроля (*p* < 0.05).

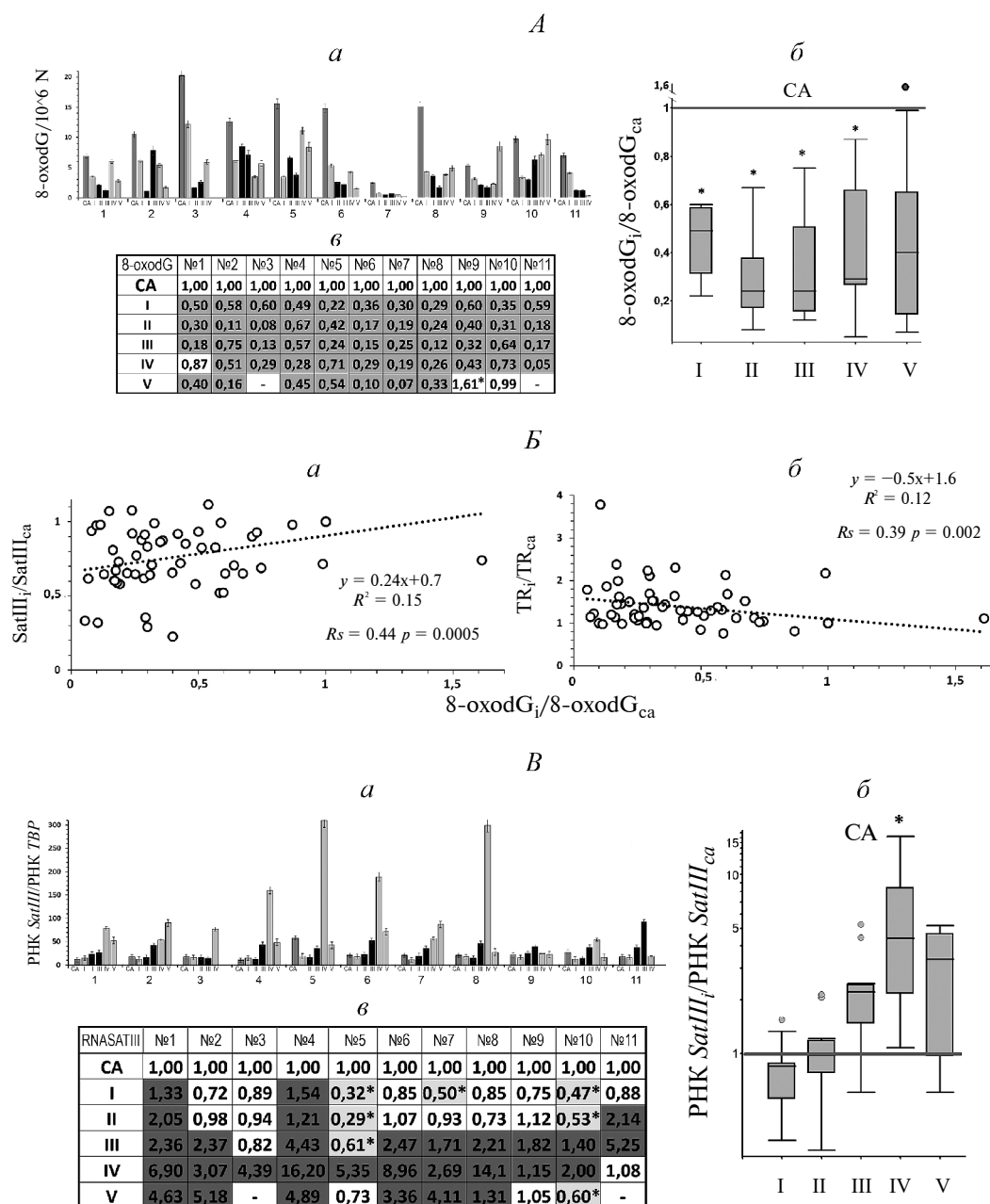


Рис. 3. Повреждения ДНК клеток крови зимовщиков.

A – содержание маркера окисления 8-oxodG в образцах ДНК, выделенных из клеток крови каждого зимовщика (*а*), изменения в содержании 8-oxodG в образцах ДНК в точках I-V по сравнению с контролем (CA) (*б*), анализ изменений 8-oxodG в условиях работы на станции по сравнению с периодом до прибытия на станцию (*в*). **B** – зависимость изменения содержания SatIII(1q) (*а*) и содержания TR (*б*) в ДНК от изменения уровня маркера окисления 8-oxodG. Приводятся данные корреляционного анализа Спирмена (*Rs* и *p*). **B** – содержание РНК SATIII(1q) в образцах РНК, выделенных из клеток крови каждого зимовщика (*а*), изменения в содержании РНК SATIII(1q) в образцах РНК в точках I-V, по сравнению с контролем (CA) (*б*), анализ изменений содержания РНК SATIII(1q) в условиях работы на станции по сравнению с периодом до прибытия на станцию (*в*). На графиках *A, а* и *B, а* приводятся средние значения для трех измерений и ошибка измерения (*SE*). Темно-серый цвет столбиков – пробы крови получены до прибытия на станцию (проба CA), светло-серый цвет – пробы, полученные в период полярного дня, черный цвет – пробы, полученные в период полярной ночи. На графиках *A, б* и *B, б* точки I–IV: *N* = 11 образцов; V: *N* = 9, * – содержание повторов в группе I–V отличается от содержания в контрольной группе (*p* < 0.01). Белый цвет в таблицах (*A, в* и *B, в*) – значение параметра не изменилось (*p* > 0.05, *U-test*); темный – повышалось; * обозначены пробы, в которых параметр снижался.

Таблица 1. Изменения в уровне РНК генов, регулирующих уровень АФК в клетках

<i>NOX4</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
I	2,40*	1,95*	1,55*	1,46*	2,08*	1,26*	1,47*	1,45*	1,59*	1,53*	1,01
II	1,44*	3,04*	1,51*	1,20*	2,13*	1,82*	1,99*	1,38*	1,97*	1,11*	1,65
III	1,95*	1,82*	1,41*	1,24*	3,08*	1,24*	3,08*	1,41*	1,68*	1,23*	0,85
IV	1,35*	2,37*	1,24*	1,11*	1,43*	1,39*	1,92*	1,50*	0,94	0,91	1,01
V	0,89	0,94	—	0,50°	1,24*	0,50°	1,24*	0,78	1,06	0,77	—
<i>NRF2</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
I	0,21°	0,23°	1,06	0,41°	0,83°	0,66°	0,45°	0,33°	1,01	0,58°	0,50°
II	0,11°	0,22°	1,75*	0,50°	0,80°	0,62°	0,26°	0,17°	1,02	0,71°	0,87°
III	0,82°	0,73°	1,12	0,15°	0,98	0,27°	0,98	0,30°	1,11	0,84°	0,23°
IV	1,06	0,99	0,87	0,51°	0,79°	0,48°	0,59°	0,49°	1,15	0,52°	0,64°
V	1,02	1,00	—	0,51°	1,07	0,29°	1,07	0,58°	1,18	0,96	—
<i>SOD1</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
I	1,11	1,45*	1,12	1,15*	1,12	1,52*	1,43*	1,08	1,27*	1,28*	1,24*
II	0,75°	0,69°	0,60°	0,23°	0,95	0,66°	0,93	0,97	1,18	1,02	0,94
III	0,72°	0,58°	0,81°	0,18°	0,98	0,57°	0,69°	0,72°	0,83°	0,88	0,93
IV	0,91	0,51°	0,68°	0,20°	0,99	0,53°	1,03	0,84°	1,23*	0,55°	0,80°
V	0,82°	0,62°	—	0,24°	0,78°	0,65°	1,60*	0,86°	0,70°	0,54°	—
<i>HIF1</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
I	1,29*	1,24*	2,28*	1,05	3,63*	1,26*	1,52*	1,17	1,16	1,25*	0,98
II	1,73*	0,66°	2,77*	0,54°	1,75*	1,55*	0,65°	1,28*	0,96	0,97	1,28*
III	1,70*	0,65°	2,20*	0,39°	1,53*	0,46°	0,52°	0,85°	0,45°	0,96	1,02
IV	1,46*	0,55°	1,32*	0,37°	0,78°	0,36°	0,40°	0,79°	0,55°	0,52°	0,82°
V	1,59*	0,59°	—	0,58°	0,69°	0,32°	0,24°	0,73°	0,49°	0,52°	—

Примечание: * – величина больше, чем в контроле CA ($p < 0.01$), ° – величина меньше, чем в контроле CA ($p < 0.01$).

снижается содержание SatIII(1q) на фоне стабильного содержания рибосомного повтора.

Окислительное повреждение ДНК клеток крови. Уровень окисления ДНК, выделенной из клеток крови зимовщиков, оценили, определив содержание маркера окисления 8-oxodG методом иммуноферментного анализа (рис. 3, А). В контрольных образцах ДНК количество маркера варьирует от 2 (7 в точке CA) до 20 (3 в точке CA) остатков 8-oxodG на 1 млн нуклеотидов (среднее 11 ± 5 8-oxodG /млн N, медиана 11 8-oxodG /млн N, $N = 11$, $n = 64$).

Следует отметить, что зимовка в Антарктиде сопровождалась у всех участников экспедиции снижением уровня окисления ДНК клеток крови: в точках I–V, полученных во время зимовки, количество 8-oxodG варьирует от 0.2 (7 в точке V) до 12 (3 в точке I) остатков 8-oxodG на 1 млн нуклеотидов (среднее 4 ± 3 8-oxodG /млн N, медиана 3 8-oxodG /млн N, $N = 11$, $n = 64$).

Изменение уровня окисления ДНК положительно коррелирует с изменениями в содержании

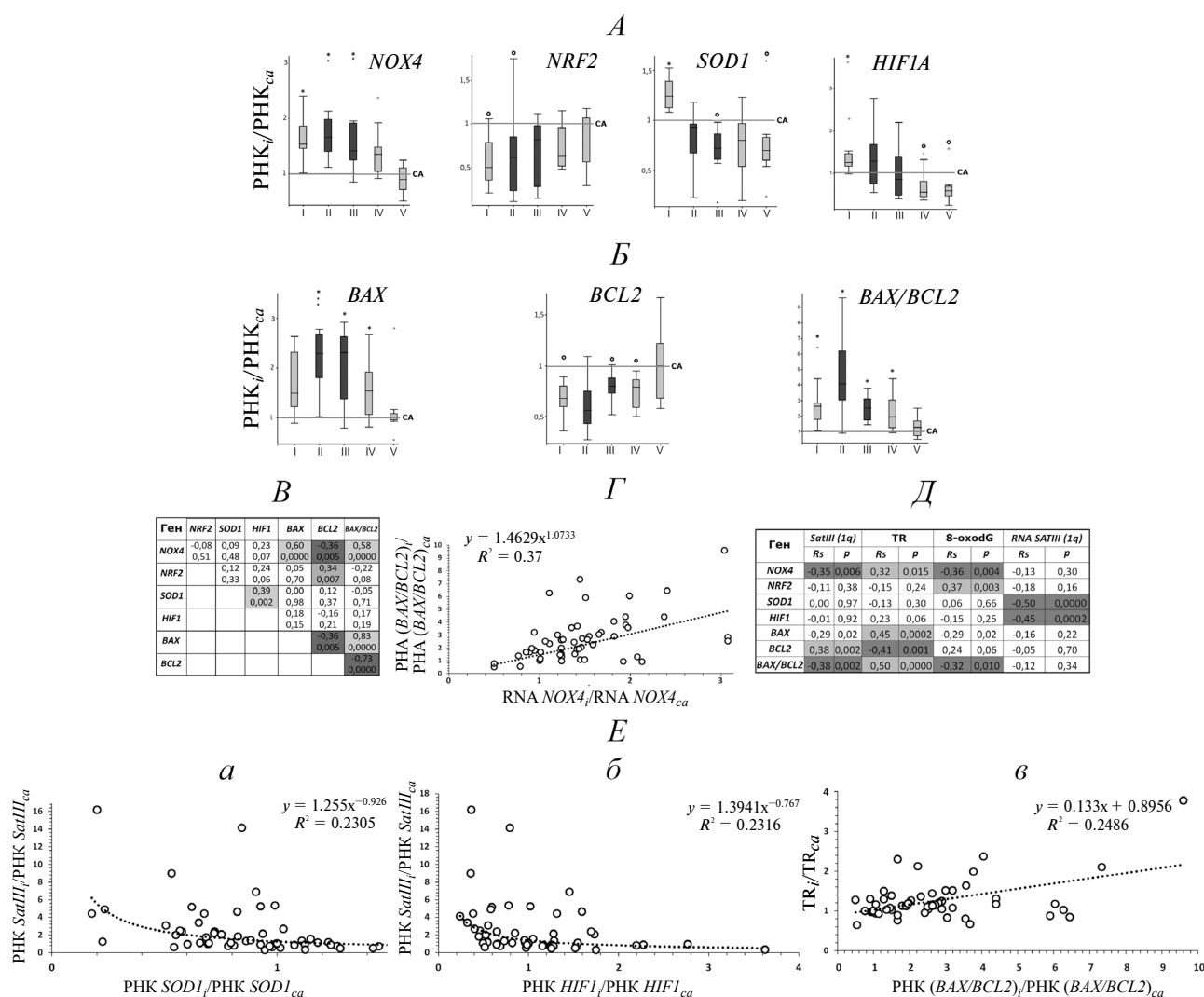


Рис. 4. Изменения в уровне РНК генов, контролирующих уровень окислительного стресса и гибель клеток.

А — изменения в количестве РНК генов *NOX4*, *NRF2* (*NFE2L2*), *SOD1* и *HIF1A*, регулирующих уровень АФК в клетках, в точках I–V по сравнению с контролем (см. табл. 1). **Б** — изменения в количестве РНК генов *BAX*, *BCL2*, регулирующих апоптоз в клетках, и отношения РНК(*BAX/BCL2*) в точках I–V по сравнению с контролем (см. табл. 2). **В** — корреляционный анализ (по Спирмену) связей между изменениями анализируемых в работе генов. **Г** — зависимость изменений отношения РНК(*BAX/BCL2*) от изменений *RNA NOX4*. **Д** — корреляционный анализ связей между параметрами ДНК и РНК *SATIII(1q)*, выделенных из клеток, и изменениями в количестве РНК анализируемых в работе генов. **Е** — анализ корреляций между изменениями в уровне РНК *SATIII(1q)* и изменениями в уровне РНК *SOD1* (**а**) и РНК *HIF1* (**б**), зависимость изменений в содержании TR от показателя, отражающего уровень апоптоза (**в**).

SatIII(1q) и отрицательно — с изменениями в содержании TR (рис. 3, **Б**).

Экспрессия повтора *SatIII(1q)*. Количество РНК *SATIII(1q)* в различные периоды зимовки повышалось у всех зимовщиков (рис. 3, **В**) в 1.2–16 раз (среднее 4.2 ± 3.5 раз, медиана 2.7 раз). Максимальные изменения наблюдали в точке IV, соответствующей десятому месяцу работы на станции (рис. 3, **В**, **в**). У трех человек (5, 7 и 10) происходило

снижение уровня РНК *SATIII(1q)*, преимущественно в первой половине зимовки, затем количество РНК *SATIII(1q)* вновь увеличивалось. Интересно отметить, что изменения экспрессии сателлита не коррелирует с изменениями числа его копий ($p > 0.1$).

Экспрессия генов, регулирующих метаболизм АФК. В табл. 1 и на рис. 4, **А** приводятся данные, отражающие изменения в уровне РНК генов,

Таблица 2. Изменения в уровне РНК генов, регулирующих апоптоз

<i>BAX</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
I	2.30*	2.60*	2.10*	1.50*	0.90	2.30*	2.40*	0.90	1.50*	1.50*	1.10
II	2.00*	5.20*	4.40*	1.70*	1.00	2.10*	2.40*	1.40*	2.80*	2.30*	2.40*
III	2.90*	2.30*	1.70*	0.80	2.70*	1.30*	2.60*	2.70*	2.40*	1.20*	1.40*
IV	1.80*	2.30*	2.00*	1.50*	1.60*	1.20*	0.80	1.00	2.70*	1.10	1.00
V	0.90	1.20	—	0.50°	0.90	1.10	1.00	0.90	2.80*	0.90	—
<i>BCL2</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
I	0.36°	0.58°	0.68°	0.70°	0.73°	0.89	0.85	0.83	0.65°	0.57°	0.67°
II	0.27°	0.53°	0.71°	0.56°	1.09	0.52°	0.40°	0.59°	0.79	0.37	0.77
III	0.77	0.80°	0.89	0.52°	0.94	0.70°	1.01	0.71°	0.77	0.82	0.86
IV	0.50°	0.51°	0.71°	0.65°	0.84	0.79	0.87	0.95	0.85	0.57°	0.90
V	0.58°	0.64°	—	1.05	0.72	1.44*	1.00	1.67*	1.15	0.69°	—
<i>BAX/BCL2</i>	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
CA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
I	6.40*	4.40*	2.90*	2.10*	1.30*	2.60*	2.70*	1.10	2.20*	2.60*	1.70*
II	7.30*	9.60*	5.90*	3.00*	0.90	4.10*	6.00*	2.40*	3.60*	6.30*	3.10*
III	3.80*	2.90*	1.90*	1.50*	2.80*	2.00*	2.50*	3.70*	3.20*	1.50*	1.70*
IV	3.60*	4.40*	2.60*	2.30*	1.90*	1.50*	0.90	1.10	3.20*	2.00*	1.10
V	1.70*	1.80*	—	0.50°	1.30*	0.80	1.00	0.50°	2.50*	1.40*	—

Примечание: см. табл. 1.

участвующих в регулировании уровня АФК в клетках человека. На рис. 4, *Д* приводятся данные корреляционного анализа между изменениями параметров ДНК и изменениями в уровне РНК генов в процессе зимовки по сравнению с контролем. В процессе зимовки в образцах РНК, выделенных из клеток крови всех зимовщиков, достоверно возрастает количество транскриптов *NOX4* в 1.2–3.2 раза (среднее 1.7 ± 0.5 , медиана 1.5). Достоверные изменения в экспрессии этого фермента, катализирующего синтез пероксида водорода, наблюдали в точках I–IV (табл. 1, рис. 4, *А*). Изменения в уровне РНК *NOX4* отрицательно коррелируют с изменениями в содержании повтора SatIII(1q) и содержании маркера окисления ДНК и положительно – с изменениями в содержании TR (рис. 4, *Д*). Следует подчеркнуть, что в процессе зимовки значительное снижение содержания SatIII(1q) и маркера 8-oxodG на фоне возрастания содержания TR в ДНК ассоциировано с увеличением активности гена *NOX4*.

В отличие от *NOX4*, экспрессия *NRF2*, регулирующего антиокислительный ответ в клетках,

снижается в 1.2–9 раз в точках I–IV (рис. 4, *А*). Изменение количества транскриптов *NRF2* положительно коррелирует с изменением уровня окисления ДНК (рис. 4, *Б*).

В начале зимовки (точка I) количество РНК *SOD1* достоверно возрастает у всех зимовщиков в 1.1–1.5 раза, однако в дальнейшем наблюдали снижение экспрессии этого гена в 1.2–5.3 раза в различные периоды зимовки (рис. 4, *А*). Изменения в количестве РНК *SOD1* отрицательно коррелируют с изменениями в уровне РНК *SATIII(1q)* (рис. 4, *Д*, *Е*, *а*), т.е. экспрессия *SOD1* в клетках ассоциирована со снижением уровня транскрипции сателлита.

У 9 чел. фиксировали достоверное увеличение количества РНК *HIF1* в начале зимовки (точка I). К концу зимовки экспрессия этого гена снижалась по сравнению с контролем. Исключение составили зимовщики 1 и 3, для которых обнаружили возрастание количества РНК *HIF1* в течение всего периода наблюдений (табл. 1). Изменения в количестве РНК *HIF1* отрицательно коррелируют с

изменениями в уровне РНК *SATIII(1q)* (рис. 4, *Д, Е, б*). Изменения экспрессии *HIF1* положительно коррелируют с изменениями в количестве РНК *SOD1* (рис. 4, *Д*).

Экспрессия генов, регулирующих апоптоз. В табл. 2 и на рис. 4, *Б* приводятся данные, отражающие изменения в уровне экспрессии проапоптотического гена *BAX* и антиапоптотического гена *BCL2*. Отношение РНК *BAX* к РНК *BCL2* отражает уровень апоптоза в клетках [39].

В процессе зимовки в образцах РНК, выделенных из клеток крови всех зимовщиков, в 1.2–5.2 раза (среднее 2.3 ± 0.8 , медиана 2.3) возрастает количество РНК *BAX*. Достоверные изменения в экспрессии этого гена наблюдали в точках I–IV, максимальные изменения фиксировали в точке II (табл. 2, рис. 4, *Б*). Изменения в уровне РНК *BAX* положительно коррелируют с изменениями в уровне РНК *NOX4* (рис. 4, *В*). Наблюдали отрицательную корреляцию изменений РНК *BAX* с изменением содержания *SatIII(1q)* и изменением окисления ДНК и положительную — с изменениями в количестве TR (рис. 4, *Д*).

В отличие от *BAX*, экспрессия гена *BCL2* в точках I–IV снижается в 1.2–3.7 раза (рис. 4, *Б*). Максимальные изменения фиксировали в точке II. Изменения в уровне РНК *BCL2* отрицательно коррелируют с изменениями в экспрессии генов *NOX4* и *BAX* (рис. 4, *В*) и изменениями в содержании TR и положительно — с изменениями в содержании ДНК повтора *SatIII(1q)* (рис. 4, *Д*).

Отношение РНК (*BAX/BCL2*) в процессе зимовки в периоды I–IV возрастает у всех участников в 1.3–9.6 раза (среднее 3.2 ± 1.8 , медиана 2.6). Этот показатель положительно коррелирует с изменениями в уровнях экспрессии *NOX4* (рис. 4, *В, Г*), а также с изменениями числа копий TR (рис. 4, *Д, Е, в*) и отрицательно коррелирует с изменениями *SatIII(1q)* и уровня окисления ДНК (рис. 4, *Д*). Следует также отметить, что экспрессия *BAX* и *BCL2*, как и их соотношение, возвращается в норму (к контрольным значениям) к концу экспедиции (в точке V).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Усиление процессов гибели клеток крови в условиях зимовки. В Антарктиде организм человека подвергается сочетанному действию многих факторов, которые индуцируют различные физиологические и психические изменения [42–51]. Один из значимых факторов — это пониженное атмосферное давление, которое является причиной хронической гипоксии [46]. Пребывание в экстремальных условиях включает два основных периода — острое воздействие, которое индуцирует в организме человека адаптивный ответ, и хроническое действие.

По данным авторов работы [46], ранний ответ организма человека на условия Антарктиды (3, 7 и 20 сут) сопровождается постепенным повышением уровня АФК в клетках крови на фоне снижения активности антиокислительных систем клеток крови. Максимальный эффект достигается на 20 день и далее держится на одном уровне в течение как минимум 100 дней и снижается к 300 дню пребывания в Антарктиде. В настоящей работе забор образцов крови производился во временных точках с 27 по 315 день, что соответствует периоду выхода уровня окислительного стресса на плато по данным работы [46]. Это позволило более подробно исследовать ответ клеток крови человека на хроническое действие экстремальных условий жизнедеятельности. К 27 дню, по-видимому, в организме развился адаптивный ответ, направленный на снижение хронического повреждающего воздействия внешних факторов. Анализ изменений экспрессии ряда генов позволил получить представления о некоторых процессах, происходящих в суммарной популяции клеток крови зимовщиков в течение длительного времени.

Прежде всего, практически у всех зимовщиков необходимо отметить значительное повышение активности гена фермента *NOX4*, который катализирует реакцию синтеза пероксида водорода (табл. 1, рис. 4, *А*). Повышение экспрессии *NOX4* происходит на фоне снижения активности гена, кодирующего транскрипционный фактор *NRF2*, который контролирует антиокислительный ответ. Ранее, исследуя заболевание, которое протекает на фоне хронического окислительного стресса (шизофрения), мы обнаружили нелинейную зависимость между уровнями экспрессии *NRF2* и *NOX4* [52]. Не слишком большое увеличение уровня РНК *NOX4* в клетках ассоциировано с увеличением количества РНК *NRF2*, что коррелирует с развитием адаптивного ответа. Однако высокое содержание транскриптов *NOX4* ассоциировано со снижением антиокислительного ответа, что, в свою очередь, коррелирует с усилением процессов элиминации поврежденных клеток из популяции.

С активностью гена *NRF2* связан уровень экспрессии генов *SOD1* и *HIF1* [32–36]. Среднее количество РНК этих генов достоверно возрастает только в точке I, соответствующей двадцать седьмому дню пребывания на станции (рис. 4, *А*), и затем опускается ниже контрольных значений. По-видимому, блокирование антиокислительного ответа поддерживает уровень АФК, необходимый для ответа клеток на стресс.

Высокий уровень АФК в условиях гипоксии приводит к повреждению клеточных структур. Клетки с высоким уровнем повреждения погибают и элиминируются из популяции. Ранее мы показали, что повышение экспрессии *NOX4* в клеточной популяции ассоциировано с усилением апоптоза

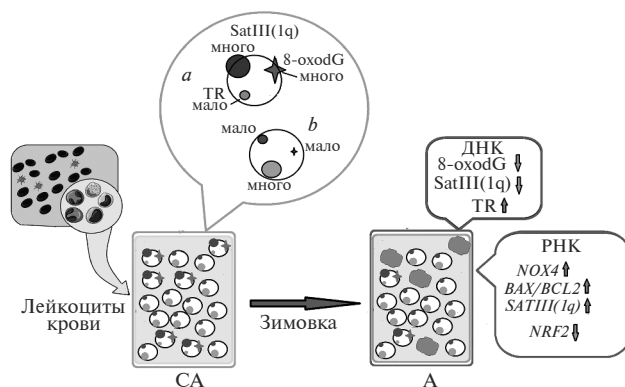


Рис. 5. Схема, иллюстрирующая изменения в содержании повторов SatIII(1q) и TR в клетках крови зимовщиков.

[52]. В настоящем исследовании мы также обнаружили положительную корреляцию между повышением количества РНК *NOX4* и показателем, отражающим уровень апоптоза, — отношением РНК (*BAX/BCL2*) (рис. 4, А, Б). В точках I–IV возрастал уровень РНК *BAX* на фоне снижения уровня РНК *BCL2* (рис. 4, А), что свидетельствует об активации апоптоза.

Логично предположить, что активные процессы гибели клеток, которые ассоциированы с увеличением активности прооксидантного гена *NOX4* и блокированием антиоксидантной активности, приводят к очистке клеточных популяций от клеток с высоким уровнем окисления ДНК. Именно это предположение может объяснить интригующий факт значительного снижения уровня окисления ДНК клеток крови в процессе зимовки (рис. 3, А), несмотря на высокий уровень экспрессии *NOX4*.

Изменение количества повторов ДНК в условиях зимовки. В настоящей работе мы воспроизвели результаты, полученные в предыдущих исследованиях на клеточных культурах и первичных клетках человека. Во-первых, мы подтвердили стабильность содержания рДНК в клетках человека в условиях стресса (рис. 2, В). Отсутствие изменений в содержании рДНК в выделенной ДНК клеток говорит также об одинаковом содержании этого повтора во всех клетках крови. Таким образом, рибосомный повтор может использоваться в качестве внутреннего стандарта при исследовании изменений в геноме одного и того же человека под действием различных факторов.

Исследуя клетки крови зимовщиков, мы получили возможность проследить изменения в содержании повтора SatIII(1q) в лейкоцитах крови одних и тех же практически здоровых людей в зависимости от хронического стресса, вызванного зимовкой в Антарктиде. В отличие от рДНК, содержание

SatIII(1q) в выделенной ДНК значительно варьировало в процессе зимовки (рис. 2, А, Г). Ранее мы неоднократно отмечали гетерогенность клеток одной и той же популяции по содержанию повтора SatIII(1q) [10–13, 40]. Содержание повтора увеличено в стареющих клеточных популяциях и при достаточно низком уровне окислительного стресса, индуцированным повреждающим агентом. Если стресс возрастает, то клетки с большим содержанием повтора гибнут, поскольку не способны к развитию адаптивного ответа. Ранее мы также наблюдали отрицательную корреляцию между содержанием TR и повтора SatIII(1q), которая воспроизвелась и в настоящем исследовании (рис. 2, Е).

Совокупность фактов позволяет предположить, что условия зимовки в Антарктиде стимулируют усиленную гибель особой фракции клеток крови, которые в обычных условиях, в отсутствие стресса, накапливаются в крови и элиминируются достаточно медленно (рис. 5). ДНК этих клеток повышено окислена, содержит много SatIII(1q) и мало TR (рис. 5). Популяция белых клеток крови гетерогенна. Содержание SatIII(1q) потенциально может снижаться в одних клетках, например в лимфоцитах, а содержание TR повышаться в других клетках, например в нейтрофилах. Однако наши предыдущие исследования на клетках одного типа (культивируемые линии стволовых клеток и фибробластов кожи и выделенные лимфоциты человека) позволяют предположить, что перечисленные изменения происходят в одних и тех же клетках. В дальнейшем мы планируем исследовать отдельно различные типы белых клеток крови на предмет варьирования содержания SatIII(1q) и TR в нормальных условиях и в условиях стресса.

Клетки с большими блоками повтора SatIII(1q) появляются в клеточной популяции постоянно в результате нарушения стабильности и метилирования прицентромерного гетерохроматина в условиях окислительного стресса. Нарушению стабильности гетерохроматина способствует снижение длины теломеры. Возможно, поэтому деконденсация прицентромерного гетерохроматина проявляется в старых клеточных популяциях [53]. Нарушение стабильности сопровождается транскрипцией деконденсированных участков с образованием РНК *SATIII(1q)*. Далее активируется механизм, описанный ранее *F. Bersani et al.* [21]. С помощью обратной транскриптазы образуются РНК-ДНК дуплексы, которые встраиваются в область 1q12, содержащую повышенное число разрывов ДНК и отличающуюся низким уровнем репарации. Увеличение количества РНК *SATIII(1q)* в клетках в процессе зимовки (рис. 3, В) говорит о возможной активности этого механизма. Однако повышенный уровень АФК индуцирует постоянную элиминацию этих клеток из кровотока. Не исключено, что в условиях Антарктиды происходит и блокировка

определенных стадий механизма, ведущего к увеличению содержания ДНК повтора SatIII(1q) в клетках.

Клетки с высоким содержанием 8-oxodG, большим количеством повторов SatIII(1q) и сниженным количеством TR (клетки *a*-типа на рис. 5) являются балластом в нормальной клеточной популяции, поскольку не отвечают на различные стимулы, но потребляют питательные вещества [13]. Значительную роль в элиминации этих клеток из крови может играть фермент NOX4, который стимулирует дополнительный окислительный стресс в этих клетках, индуцируя их гибель. Клетки с малым содержанием SatIII(1q) и нормальным содержанием TR способны развить адаптивный ответ в условиях повышения уровня АФК. Адаптивный ответ включает антиокислительные, репарационные и антиапоптотические механизмы.

Ранее, исследуя выделенные лимфоциты человека, мы обнаружили, что популяции лимфоцитов с высоким уровнем белка NOX4 и белка BAX и низким уровнем белка NRF2 содержат мало клеток с высоким уровнем окисления и двунитевых разрывов ДНК. В ДНК этих клеток обнаружено низкое содержание SatIII(1q) [52]. Снижение содержания SatIII(1q) на фоне увеличения содержания TR и активации генов *NOX4* и *BAX* мы обнаружили при исследовании влияния психоэмоционального стресса у студентов на содержание трех tandemных повторов в ДНК, выделенной из лимфоцитов крови [19].

Таким образом, изменения в содержании повторов SatIII(1q) и TR в образцах ДНК, выделенных из клеток крови зимовщиков, являются еще одним примером общего механизма ответа клеток организма человека на стресс, обусловленный влиянием психоэмоциональных и природных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экстремальных условиях Антарктиды в клетках крови человека возрастает количество прицентромерного сателлитного повтора (1q12) в результате активации его экспрессии. Зимовка в Антарктиде стимулирует в организме человека адаптивный ответ, который включает усиление апоптоза и последующей элиминации из кровотока "балластных" клеток с высоким уровнем окисления ДНК, с высоким содержанием повтора SatIII(1q) и низким содержанием TR. В развитии ответа значительную роль может играть повышение уровня АФК вследствие хронической активации гена *NOX4* на фоне блокирования активности гена антиокислительного транскрипционного фактора *NRF2*.

Финансирование работы. Исследование выполнено при поддержке базовой тематики ГНЦ РФ

— ИМБП РАН (Москва) FMFR-2024-0039 и базовой тематики ФГБНУ «МГНЦ» (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 Медико-генетического научно-го центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва), протокол № 6/4 от 15.11.2016 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. Н.Н. Вейко, С.А. Пономарёв — концепция исследования. Е.С. Ершова, Е.М. Малиновская, Е.А. Савинова, Ю.М. Чудакова, Ю.И. Елисеева, А.А. Садова, Н.Ю. Осецкий — получение результатов. Н.Н. Вейко, Е.С. Ершова, Е.М. Малиновская, Е.А. Савинова — анализ данных. Ю.М. Чудакова, Ю.И. Елисеева — подготовка иллюстраций. С.В. Костюк, С.А. Пономарёв — написание текста. В.А. Шмаров, М.П. Рыкова — редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome // PLoS Genet. 2011. V. 7. № 12. P. e1002384.
2. Monlong J., Cossette P., Meloche C. et al. Human copy number variants are enriched in regions of low mappability // Nucleic Acids Res. 2018. V. 46. № 14. P. 7236.
3. Brahmachary M., Guilmatre A., Quilez J. et al. Digital genotyping of macrosatellites and multicopy genes reveals novel biological functions associated with copy number variation of large tandem repeats // PLoS Genet. 2014. V. 10. № 6. P. e1004418.
4. Warburton P.E., Hasson D., Guillem F. et al. Analysis of the largest tandemly repeated DNA families in the human genome // BMC Genomics. 2008. V. 9. P. 533.
5. Black E.M., Giunta S. Repetitive fragile sites: Centromere satellite DNA as a source of genome instability in human diseases // Genes (Basel). 2018. V. 9. № 12. P. 615.
6. Hannan A.J. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease // Nat. Rev. Genet. 2018. V. 19. № 5. P. 286.
7. Вейко Н.Н., Еголина Н.А., Радзивил Г.Г. и др. Количественное определение повторяющихся последовательностей в геномной ДНК человека. Обнаружение увеличенного количества рибосомных

- повторов в геномах больных шизофренией (результаты молекулярного и цитогенетического анализов) // Молекулярная биология. 2003. Т. 37. № 3. С. 409.
8. Korzeneva I.B., Kostuyk S.V., Ershova E.S. *et al.* Human circulating ribosomal DNA content significantly increases while circulating satellite III (1q12) content decreases under chronic occupational exposure to low-dose gamma- neutron and tritium beta-radiation // *Mutat. Res.* 2016. V. 791–792. P. 49.
 9. Malinovskaya E.M., Ershova E.S., Golimbet V.E. *et al.* Copy number of human ribosomal genes with aging: Unchanged mean, but narrowed range and decreased variance in elderly group // *Front. Genet.* 2018. V. 9. P. 306.
 10. Ershova E.S., Malinovskaya E.M., Konkova M.S. *et al.* Copy number variation of human Satellite III (1q12) with aging // *Front. Genet.* 2019. V. 10. P. 704.
 11. Ershova E.S., Agafonova O.N., Zakharova N.V. *et al.* Copy number variation of Satellite III (1q12) in patients with schizophrenia // *Front. Genet.* 2019. V. 10. P. 1132.
 12. Ershova E.S., Savinova E.A., Kameneva L.V. *et al.* Satellite III (1q12) copy number variation in cultured human skin fibroblasts from schizophrenic patients and healthy controls // *Front. Biosci.* 2023. V. 28. № 8. P. 191.
 13. Konkova M.S., Ershova E.S., Savinova E.A. *et al.* 1Q12 loci movement in the interphase nucleus under the action of ROS is an important component of the mechanism that determines copy number variation of Satellite III (1q12) in health and schizophrenia // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 386.
 14. Veiko N.N., Ershova E.S., Veiko R.V. *et al.* Mild cognitive impairment is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people // *Front. Genet.* 2022. V. 13. P. 967448.
 15. Chestkov I.V., Jestkova E.M., Ershova E.S. *et al.* Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients // *Schizophr. Res.* 2018. V. 197. P. 305.
 16. Li S., Otsuka I., Tanifuji T. *et al.* Ribosomal DNA gene copies are increased in blood and brain of Japanese schizophrenia patients // *PLoS One.* 2023. V. 18. № 1. P. e0280694.
 17. Porokhovnik L.N., Veiko N.N., Ershova E.S., Kostuyk S.V. The role of human Satellite III (1q12) copy number variation in the adaptive response during aging, stress, and pathology: A pendulum model // *Genes (Basel).* 2021. V. 12. №10. P. 1524.
 18. Cooke H.J., Hindley J. Cloning of human satellite III DNA: different components are on different chromosomes // *Nucleic Acids Res.* 1979. V. 6. № 10. P. 3177.
 19. Umriukhin P.E., Ershova E.S., Filev A.D. *et al.* The psychoemotional stress-induced changes in the abundance of SatIII (1q12) and telomere repeats, but not ribosomal DNA, in human leukocytes // *Genes (Basel).* 2022. V. 13. № 2. P. 343.
 20. Valgardsdottir R., Chiodi I., Giordano M. *et al.* Transcription of Satellite III non-coding RNAs is a general stress response in human cells // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. № 2. P. 423.
 21. Bersani F., Lee E., Kharchenko P.V. *et al.* Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. V. 112. № 49. P. 15148.
 22. Turner K.J., Vasu V., Griffin D.K. Telomere biology and human phenotype // *Cells.* 2019. V. 8. № 1. P. 73.
 23. Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // *Science.* 2015. V. 350. № 6265. P. 1193.
 24. Shay J.W. Telomeres and aging // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2018. V. 52. P. 1.
 25. Gomes N.M., Ryder O.A., Houck M.L. *et al.* Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination // *Aging Cell.* 2011. V. 10. № 5. P. 761.
 26. Barnes R.P., Fouquerel E., Opreko P.L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis // *Mech. Ageing Dev.* 2019. V. 177. P. 37.
 27. Shigenaga M.K., Ames B.N. Assays for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: a biomarker of in vivo oxidative DNA damage // *Free Radic. Biol. Med.* 1991. V. 10. № 3–4. P. 211.
 28. Pilger A., Rüdiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2006. V. 80. № 1. P. 1.
 29. Guo S., Chen X. The human Nox4: Gene, structure, physiological function and pathological significance // *J. Drug Target.* 2015. V. 23. № 10. P. 888.
 30. Kasai S., Shimizu S., Tatara Y. *et al.* Regulation of Nrf2 by mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 2. P. 320.
 31. Mir S., Golden B.D.O., Griess B.J. *et al.* Upregulation of Nox4 induces a pro-survival Nrf2 response in cancer-associated fibroblasts that promotes tumorigenesis and metastasis, in part via Birc5 induction // *Breast Cancer Res.* 2022. V. 24. № 1. P. 48.
 32. Milani P., Ambrosi G., Gammoh O. *et al.* SOD1 and DJ-1 converge at Nrf2 pathway: a clue for antioxidant therapeutic potential in neurodegeneration // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013. V. 2013. P. 836760.
 33. Niwa J., Yamada S., Ishigaki S. *et al.* Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1 // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 38. P. 28087.

34. *Bi Z., Zhang Q., Fu Y. et al.* Nrf2 and HIF1 α converge to arsenic-induced metabolic reprogramming and the formation of the cancer stem-like cells // *Theranostics*. 2020. V. 10. № 9. P. 4134.
35. *Yu H., Chen B., Ren Q.* Baicalin relieves hypoxia-aroused H9c2 cell apoptosis by activating Nrf2/HO-1-mediated HIF1 α /BNIP3 pathway // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019. V. 47. № 1. P. 3657.
36. *Di Gregorio J., Cilenti L., Ambivero C.T. et al.* UBXN7 cofactor of CRL3KEAP1 and CRL2VHL ubiquitin ligase complexes mediates reciprocal regulation of NRF2 and HIF-1 α proteins // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2021. V. 1868. № 4. P. 118963.
37. *Oltvai Z.N., Millman C.L., Korsmeyer S.J.* Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death // *Cell*. 1993. V. 74. № 4. P. 609.
38. *Hardwick J.M., Soane L.* Multiple functions of BCL-2 family proteins // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5. № 2. P. a008722.
39. *Korsmeyer S.J., Shutter J.R., Veis D.J. et al.* Bcl-2/Bax: A rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death // *Semin. Cancer Biol.* 1993. V. 4. № 6. P. 327.
40. *Ershova E.S., Savinova E.A., Kamenewa L.V. et al.* Antipsychotics affect Satellite III (1q12) copy number variations in the cultured human skin fibroblasts // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 14. P. 11283.
41. *Ershova E.S., Jestkova E.M., Chestkov I.V. et al.* Quantification of cell-free DNA in blood plasma and DNA damage degree in lymphocytes to evaluate dysregulation of apoptosis in schizophrenia patients // *J. Psychiatr. Res.* 2017. V. 87. P. 15.
42. *Kuwabara T., Naruiwa N., Kawabe T. et al.* Human change and adaptation in Antarctica: Psychological research on Antarctic wintering-over at Syowa station // *Int. J. Circumpolar Health.* 2021. V. 80. № 1. P. 1886704.
43. *Yadav A.P., Mishra K.P., Ganju L., Singh S.B.* Wintering in Antarctica: Impact on immune response of Indian expeditioners // *Neuroimmunomodulation.* 2012. V. 19. № 6. P. 327.
44. *Ikeda A., Ohno G., Otani S. et al.* Disease and injury statistics of Japanese Antarctic research expeditions during the wintering period: evaluation of 6837 cases in the 1st–56th parties – Antarctic health report in 1956–2016 // *Int. J. Circumpolar Health.* 2019. V. 78. № 1. P. 1611327.
45. *Van Ombergen A., Rossiter A., Ngo-Anh T.J.* “White Mars” – nearly two decades of biomedical research at the Antarctic Concordia station // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 1. P. 6.
46. *Mrakic-Spota S., Montorsi M., Porcelli S. et al.* Effects of prolonged exposure to hypobaric hypoxia on oxidative stress: Overwintering in Antarctic Concordia Station // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. V. 2022. P. 4430032.
47. *O'Brien K.A., Pollock R.D., Stroud M. et al.* Human physiological and metabolic responses to an attempted winter crossing of Antarctica: the effects of prolonged hypobaric hypoxia // *Physiol. Rep.* 2018. V. 6. № 5. P. e13613.
48. *Моруков Б.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др.* Иммунологические аспекты пилотируемого марсианского полета // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 2. С. 19.
49. *Ponomarev S., Kutko O., Rykova M. et al.* Changes in the cellular component of the human innate immunity system in short-term isolation // *Acta Astronautica.* 2020. V. 166. P. 89.
50. *Ponomarev S., Kalinin S., Sadova A. et al.* Immunological Aspects of Isolation and Confinement // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 697435.
51. *Junghans P., Schrader G., Faust H. et al.* Studies of the protein and the energy metabolism in man during a wintering in Antarctica // *Isotopes Environ. Health Stud.* 2012. V. 48. № 2. P. 208.
52. *Ershova E.S., Shmarina G.V., Martynov A.V. et al.* NADPH-oxidase 4 gene over-expression in peripheral blood lymphocytes of the schizophrenia patients // *PLoS One.* 2022. V. 17. № 6. P. e0269130.
53. *Enukashvily N.I., Donev R., Waisertreiger I.S., Podgornaya O.I.* Human chromosome 1 satellite 3 DNA is decondensed, demethylated and transcribed in senescent cells and in A431 epithelial carcinoma cells // *Cytogenet. Genome Res.* 2007. V. 118. № 1. P. 42.

REFERENCES

1. *de Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al.* Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome // *PLoS Genet.* 2011. V. 7. № 12. P. e1002384.
2. *Monlong J., Cossette P., Meloche C. et al.* Human copy number variants are enriched in regions of low mappability // *Nucleic Acids Res.* 2018. V. 46. № 14. P. 7236.
3. *Brahmachary M., Guilmatre A., Quilez J. et al.* Digital genotyping of macrosatellites and multicopy genes reveals novel biological functions associated with copy number variation of large tandem repeats // *PLoS Genet.* 2014. V. 10. № 6. P. e1004418.
4. *Warburton P.E., Hasson D., Guillem F. et al.* Analysis of the largest tandemly repeated DNA families in the human genome // *BMC Genomics.* 2008. V. 9. P. 533.
5. *Black E.M., Giunta S.* Repetitive fragile sites: Centromere satellite DNA as a source of genome instability in human diseases // *Genes (Basel).* 2018. V. 9. № 12. P. 615.

6. Hannan A.J. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2018. V. 19. № 5. P. 286.
7. Veiko N.N., Egoлина N.A., Radzivil G.G. et al. Quantitative analysis of repetitive sequences in human genomic DNA and detection of an elevated ribosomal repeat copy number in patients with schizophrenia (the results of molecular and cytogenetic analysis) // *Mol. Biol.* 2003 V. 37. № 3. P. 409.
8. Korzeneva I.B., Kostuyk S.V., Ershova E.S. et al. Human circulating ribosomal DNA content significantly increases while circulating satellite III (1q12) content decreases under chronic occupational exposure to low-dose gamma- neutron and tritium beta-radiation // *Mutat. Res.* 2016. V. 791–792. P. 49.
9. Malinovskaya E.M., Ershova E.S., Golimbet V.E. et al. Copy number of human ribosomal genes with aging: Unchanged mean, but narrowed range and decreased variance in elderly group // *Front. Genet.* 2018. V. 9. P. 306.
10. Ershova E.S., Malinovskaya E.M., Konkova M.S. et al. Copy number variation of human Satellite III (1q12) with aging // *Front. Genet.* 2019. V. 10. P. 704.
11. Ershova E.S., Agafonova O.N., Zakharova N.V. et al. Copy number variation of Satellite III (1q12) in patients with schizophrenia // *Front. Genet.* 2019. V. 10. P. 1132.
12. Ershova E.S., Savinova E.A., Kamenева L.V. et al. Satellite III (1q12) copy number variation in cultured human skin fibroblasts from schizophrenic patients and healthy controls // *Front. Biosci.* 2023. V. 28. № 8. P. 191.
13. Konkova M.S., Ershova E.S., Savinova E.A. et al. 1Q12 loci movement in the interphase nucleus under the action of ROS is an important component of the mechanism that determines copy number variation of Satellite III (1q12) in health and schizophrenia // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 386.
14. Veiko N.N., Ershova E.S., Veiko R.V. et al. Mild cognitive impairment is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people // *Front. Genet.* 2022. V. 13. P. 967448.
15. Chestkov I.V., Jestkova E.M., Ershova E.S. et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients // *Schizophr. Res.* 2018. V. 197. P. 305.
16. Li S., Otsuka I., Tanifuji T. et al. Ribosomal DNA gene copies are increased in blood and brain of Japanese schizophrenia patients // *PLoS One.* 2023. V. 18. № 1. P. e0280694.
17. Porokhovnik L.N., Veiko N.N., Ershova E.S., Kostuyk S.V. The role of human Satellite III (1q12) copy number variation in the adaptive response during aging, stress, and pathology: A pendulum model // *Genes (Basel).* 2021. V. 12. №10. P. 1524.
18. Cooke H.J., Hindley J. Cloning of human satellite III DNA: different components are on different chromosomes // *Nucleic Acids Res.* 1979. V. 6. № 10. P. 3177.
19. Umriukhin P.E., Ershova E.S., Filev A.D. et al. The psychoemotional stress-induced changes in the abundance of SatIII (1q12) and telomere repeats, but not ribosomal DNA, in human leukocytes // *Genes (Basel).* 2022. V. 13. № 2. P. 343.
20. Valgardsdottir R., Chiodi I., Giordano M. et al. Transcription of Satellite III non-coding RNAs is a general stress response in human cells // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. № 2. P. 423.
21. Bersani F., Lee E., Kharchenko P.V. et al. Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. V. 112. № 49. P. 15148.
22. Turner K.J., Vasu V., Griffin D.K. Telomere biology and human phenotype // *Cells.* 2019. V. 8. № 1. P. 73.
23. Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // *Science.* 2015. V. 350. № 6265. P. 1193.
24. Shay J.W. Telomeres and aging // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2018. V. 52. P. 1.
25. Gomes N.M., Ryder O.A., Houck M.L. et al. Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination // *Aging Cell.* 2011. V. 10. № 5. P. 761.
26. Barnes R.P., Fouquerel E., Opreško P.L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis // *Mech. Ageing Dev.* 2019. V. 177. P. 37.
27. Shigenaga M.K., Ames B.N. Assays for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: a biomarker of in vivo oxidative DNA damage // *Free Radic. Biol. Med.* 1991. V. 10. № 3–4. P. 211.
28. Pilger A., Rüdiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2006. V. 80. № 1. P. 1.
29. Guo S., Chen X. The human Nox4: Gene, structure, physiological function and pathological significance // *J. Drug Target.* 2015. V. 23. № 10. P. 888.
30. Kasai S., Shimizu S., Tatara Y. et al. Regulation of Nrf2 by mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 2. P. 320.
31. Mir S., Golden B.D.O., Griess B.J. et al. Upregulation of Nox4 induces a pro-survival Nrf2 response in cancer-associated fibroblasts that promotes tumorigenesis and metastasis, in part via Birc5 induction // *Breast Cancer Res.* 2022. V. 24. № 1. P. 48.
32. Milani P., Ambrosi G., Gammoh O. et al. SOD1 and DJ-1 converge at Nrf2 pathway: a clue for antioxidant

- therapeutic potential in neurodegeneration // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013. V. 2013. P. 836760.
33. Niwa J., Yamada S., Ishigaki S. et al. Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1 // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 38. P. 28087.
 34. Bi Z., Zhang Q., Fu Y. et al. Nrf2 and HIF1 α converge to arsenic-induced metabolic reprogramming and the formation of the cancer stem-like cells // *Theranostics.* 2020. V. 10. № 9. P. 4134.
 35. Yu H., Chen B., Ren Q. Baicalin relieves hypoxia-aroused H9c2 cell apoptosis by activating Nrf2/HO-1-mediated HIF1 α /BNIP3 pathway // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019. V. 47. № 1. P. 3657.
 36. Di Gregorio J., Cilenti L., Ambivero C.T. et al. UBXN7 cofactor of CRL3KEAP1 and CRL2VHL ubiquitin ligase complexes mediates reciprocal regulation of NRF2 and HIF-1 α proteins // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2021. V. 1868. № 4. P. 118963.
 37. Oltvai Z.N., Milliman C.L., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death // *Cell.* 1993. V. 74. № 4. P. 609.
 38. Hardwick J.M., Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. V. 5. № 2. P. a008722.
 39. Korsmeyer S.J., Shutter J.R., Veis D.J. et al. Bcl-2/Bax: A rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death // *Semin. Cancer Biol.* 1993. V. 4. № 6. P. 327.
 40. Ershova E.S., Savinova E.A., Kamenewa L.V. et al. Antipsychotics affect Satellite III (1q12) copy number variations in the cultured human skin fibroblasts // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 14. P. 11283.
 41. Ershova E.S., Jestkova E.M., Chestkov I.V. et al. Quantification of cell-free DNA in blood plasma and DNA damage degree in lymphocytes to evaluate dysregulation of apoptosis in schizophrenia patients // *J. Psychiatr. Res.* 2017. V. 87. P. 15.
 42. Kuwabara T., Naruiwa N., Kawabe T. et al. Human change and adaptation in Antarctica: Psychological research on Antarctic wintering-over at Syowa station // *Int. J. Circumpolar Health.* 2021. V. 80. № 1. P. 1886704.
 43. Yadav A.P., Mishra K.P., Ganju L., Singh S.B. Wintering in Antarctica: Impact on immune response of Indian expeditioners // *Neuroimmunomodulation.* 2012. V. 19. № 6. P. 327.
 44. Ikeda A., Ohno G., Otani S. et al. Disease and injury statistics of Japanese Antarctic research expeditions during the wintering period: evaluation of 6837 cases in the 1st–56th parties – Antarctic health report in 1956–2016 // *Int. J. Circumpolar Health.* 2019. V. 78. № 1. P. 1611327.
 45. Van Ombergen A., Rossiter A., Ngo-Anh T.J. “White Mars” – nearly two decades of biomedical research at the Antarctic Concordia station // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 1. P. 6.
 46. Mrakic-Spota S., Montorsi M., Porcelli S. et al. Effects of prolonged exposure to hypobaric hypoxia on oxidative stress: Overwintering in Antarctic Concordia Station // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. V. 2022. P. 4430032.
 47. O'Brien K.A., Pollock R.D., Stroud M. et al. Human physiological and metabolic responses to an attempted winter crossing of Antarctica: the effects of prolonged hypobaric hypoxia // *Physiol. Rep.* 2018. V. 6. № 5. P. e13613.
 48. Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al. Immunological aspects of a space flight to Mars // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 2. P. 126.
 49. Ponomarev S., Kutko O., Rykova M. et al. Changes in the cellular component of the human innate immunity system in short-term isolation // *Acta Astronautica.* 2020. V. 166. P. 89.
 50. Ponomarev S., Kalinin S., Sadova A. et al. Immunological Aspects of Isolation and Confinement // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 697435.
 51. Junghans P., Schrader G., Faust H. et al. Studies of the protein and the energy metabolism in man during a wintering in Antarctica // *Isotopes Environ. Health Stud.* 2012. V. 48. № 2. P. 208.
 52. Ershova E.S., Shmarina G.V., Martynov A.V. et al. NADPH-oxidase 4 gene over-expression in peripheral blood lymphocytes of the schizophrenia patients // *PLoS One.* 2022. V. 17. № 6. P. e0269130.
 53. Erukashvily N.I., Donev R., Waisertreiger I.S., Podgornaya O.I. Human chromosome 1 satellite 3 DNA is decondensed, demethylated and transcribed in senescent cells and in A431 epithelial carcinoma cells // *Cytogenet. Genome Res.* 2007. V. 118. № 1. P. 42.

Adaptive Changes in Human Leukocytes in Response to a Long-Term Stay in Antarctica

N. N. Veiko^a, E. S. Ershova^a, E. M. Malinovskaya^a, E. A. Savinova^a,
J. M. Chudakova^a, J. I. Eliseeva^a, S. V. Kostyuk^a, A. A. Sadova^b, V. A. Shmarov^{b, *},
M. P. Rykova^b, N. Yu. Osetskiy^b, S. A. Ponomarev^b

^a*Medical Genetic Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia*

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

^{*}*E-mail: dr.grey@bk.ru*

Oxidative stress and aging are known to alter the copy number (CN) of satellite III repeat (1q12) (SatIII(1q)) and telomeric repeat (TR) in the DNA of human cells. The extreme conditions of Antarctica could potentially affect the CN of these repeats in human blood cells, which may be associated with inhibition of the antioxidant system and activation of apoptosis. In this work, we analyzed the CN of ribosomal DNA (rDNA), SatIII(1q), and TR repeats in the leukocytes of 11 male members of the expedition to Vostok station in 2019–2020. To observe dynamic changes in the number of repeating elements of the genome and the degree of their oxidation, six blood samples were taken: before arrival in Antarctica, after 27, 85, 160, 270, and 315 days of wintering. To analyze adaptive changes, the expression levels of the BAX, BCL2, NOX4, NRF2, SOD1, and HIF1 genes were measured. We detected a decrease in SatIII(1q) CN and an increase in TR CN against the background of a stable rDNA CN in human blood cells during wintering. These changes, along with a decrease in the 8-oxodG in DNA, are associated with an increase in the activity of the *NOX4* gene, a decrease in the activity of the *NRF2* gene, and an increase in the expression of the proapoptotic protein BAX. Thus, wintering in Antarctica stimulates an adaptive response in the human body, which includes increased elimination from the bloodstream of “ballast” cells with a high level of DNA oxidation, a high SatIII(1q) content, and a low TR content. An increase in ROS levels due to chronic activation of the *NOX4* gene along with the blocked *NRF2* gene may play a significant role in the development of the response.

Keywords: rDNA, SatIII, telomeric repeat, NOX4, NRF2, Antarctica, apoptosis, oxidative stress.

УДК 612. 014. 46

Na⁺/K⁺ ОТНОШЕНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК КРИТЕРИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. Ю.В. Наточин*

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: natochin1@mail.ru

Поступила в редакцию 21.03.2024 г.

После доработки 11.04.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

В данной статье обсуждается вопрос о физиологическом значении Na⁺/K⁺ отношения в сыворотке крови как критерия функционального состояния человека. В норме у взрослых оно составляет 32.2 ± 0.5 , возрастает при действии экстремальных факторов полета в космос (космонавты, астронавты), длительном строгом постельном режиме, тяжелых вариантах течения Ковид-19, обострении некоторых орфанных заболеваний у детей. Функциональное значение Na⁺/K⁺ отношения касается сыворотки крови, а не трансмембранного градиента ионов между клеткой, богатой K⁺, и внеклеточной средой, где доминирует Na⁺, и служит показателем физиологического состояния человека.

Ключевые слова: почка, водно-солевой обмен, гравитационная физиология, сыворотка крови, Na⁺/K⁺ отношение, Ковид-19, муковисцидоз.

DOI: 10.31857/S0131164624040111 **EDN:** BSPNVM

У здорового человека многие физико-химические показатели сыворотки крови строго поддерживаются в течение всей жизни в очень узком диапазоне. Отклонения их значений в сторону снижения или увеличения наблюдаются при патологии [1, 2]. Эти изменения выявляются при диспансерном обследовании человека, нарушении состояния здоровья. К числу стандартных исследований физико-химических параметров относится измерение температуры тела, концентрации ряда веществ в сыворотке крови, ликворе, моче. При физико-химическом анализе в сыворотке крови определяют концентрацию электролитов (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и др.), осмоляльность, концентрацию глюкозы, отдельных аминокислот, белков, липидов. Эти значения включены в справочники и практически совпадают у жителей разных стран [1] и людей различного возраста [2].

Не вдаваясь в детали нормальных значений и изменения каждого из перечисленных ранее показателей, можно принять в качестве аксиомы, что обследование выполняется современными методами изучения по строгим правилам в отношении процедур взятия проб, их хранения, центрифугирования и т.п. Важно учитывать, что отражают и какую функцию характеризуют те или иные изучаемые вещества в организме. На первом этапе исследования речь идет не о состоянии той или иной функции или ее патологии, а о выяснении, есть ли

отклонение параметра от нормы. Результаты анализа сыворотки крови позволяют сформулировать вопросы, касающиеся состояния разных функций организма.

Внутренняя среда организма

Сыворотка крови служит основой образования внеклеточной жидкости, которая окружает каждую клетку организма, в некоторых органах существуют специализированные системы образования внеклеточной жидкости (перилимфа во внутреннем ухе, внутриглазная жидкость, ликвор и др.) [3]. В подавляющем большинстве случаев плазму (сыворотку) крови считают зеркалом концентрации веществ в жидкостях внутренней среды. Именно на нее распространяется понятие гомеостаз, иными словами, состояние системы поддержания постоянства состава и объема околоклеточной жидкости [4–6]. Можно предполагать, что каждая клетка окружена жидкостью оптимального состава для данного человека. В клубочках почки непрерывно из плазмы крови образуется ультрафильтрат, из него в канальцах нужные организму вещества реабсорбируются в сосуды, в итоге формируются жидкости внутренней среды организма [6].

Важно понять, с какой точностью поддерживается концентрация отдельных компонентов в сыворотке крови человека. Оказалось, что одни

показатели очень строго удерживаются на заданном уровне, значения других более переменны у одного и того же человека. Наиболее точно регулируется постоянство осмолальности сыворотки крови и концентрации в ней ионизированного Ca^{2+} [7], более переменна концентрация натрия и калия. Анализируя эти данные, можно высказать предположение, почему природа выбрала именно эти параметры для строгого контроля. От осмолальности сыворотки крови зависит объем каждой клетки организма, что является обязательным условием полноценного выполнения функций клеткой. В сыворотке крови имеется три кальциевых пула: 1) связанный с белком, 2) связанный с низкомолекулярными анионами и 3) ионизированный, свободный Ca^{2+} . Первый из упомянутых показателей зависит от концентрации в сыворотке крови альбумина, во фракциях, где ионы кальция связаны, они физиологически не активны. Ключевое значение в регуляции имеет именно ионизированный Ca^{2+} , который регулирует многие функции, его концентрация удерживается в узком диапазоне 1.15–1.30 ммоль/л, в то же время концентрация общего кальция обычно вдвое выше и составляет 2.5 ммоль/л, что во многом обусловлено концентрацией в сыворотке крови белков, связывающих кальций.

Соотношение ионов как функциональный параметр

Как отмечалось ранее, в клиническом лабораторном анализе представлена концентрация каждого элемента, но в данной работе рассмотрен еще один параметр — соотношение концентрации ионов натрия и калия, а также изменение этого показателя в ответ на сдвиги физиологических процессов в целостном организме [8, 9]. Для обсуждения этой проблемы рассмотрены полученные нами данные на примере концентрации катионов Na^+ и K^+ в сыворотке крови у здоровых людей, при действии на них экстремальных факторов и при патологии. Функциональная роль этих катионов в организме разная. Na^+ является основным внеклеточным осмотически активным веществом, K^+ играет аналогичную роль во внутриклеточном содержимом, от их соотношения зависит мембранный потенциал, что имеет определяющее значение для многих функций клеток живых систем [3, 10].

В настоящей статье анализируется соотношение этих катионов в сыворотке крови — иными словами, в околклеточной жидкости, во внутренней среде организма. Эта жидкость рассматривается как ключевой объект гомеостаза по логике Клода Бернара, развитой в XIX в., а затем в трудах *W.B. Cannon* [11], Дж. Баркрофта [4], Л.А. Орбели в XX в. [5]. В справочниках по лабораторной диагностике приводят данные о норме концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови [12] и изменении их

значения при действии факторов регуляции, а также при разных формах патологии [1, 2]. В статьях и книгах обычно концентрация каждого из ионов рассматривается независимо от другого иона, а зачастую и независимо от возраста человека.

Возникло предположение, что системы регуляции организма контролируют не только оптимальное значение концентрации каждого иона, но и соотношение этих показателей, тем самым может меняться не только концентрация данного катиона, но и для оптимизации деятельности клеток может реагировать и меняться концентрация другого катиона, чтобы оптимизировать их соотношение. В таком случае ключевое физиологическое, функциональное значение приобретает величина их отношения, а потому целесообразно сравнить физиологическое значение сдвига Na^+/K^+ отношения. Оказалось, что нормальное значение некоторых физико-химических параметров, в частности концентрация K^+ в сыворотке крови у здоровых людей меняется в зависимости от возраста человека [13]: чем старше человек, тем ниже концентрация K^+ в плазме крови; концентрация Na^+ меняется мало. В результате сдвиг Na^+/K^+ соотношения наблюдается при практически стабильной концентрации Na^+ . В настоящей статье проанализировано Na^+/K^+ отношение у 349 чел. при некоторых видах экстремальных воздействий у здоровых людей, а также при патологии в зависимости от тяжести течения болезни, чтобы выявить зависимость этого показателя от функционального состояния человека.

Экстремальные состояния здорового человека

В группе здоровых было рассчитано и сопоставлено Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови при полете в космос у космонавтов [14] и астронавтов [15], сравнивались данные до полета в космос и после завершения полетов различной продолжительности. Другой формой экстремальных воздействий была гиподинамия, пребывание обследованных при длительном строгом постельном режиме (*bedrest*) [14]. В настоящей статье использованы результаты работ, выполненных нами ранее, но расчеты проведены впервые согласно задаче настоящего исследования как Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови. В исходном состоянии оно составляет у взрослых здоровых людей 32.2 ± 0.5 (табл. 1) [16]. В эксперименте с длительным строгим постельным режимом (около 6 месяцев) через месяц после начала эксперимента Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови увеличивается с 31–32 до 36–37, и затем практически сохраняется на этом уровне в течение последующих 5 мес. эксперимента (рис. 1). После завершения исследования и перехода к свободному двигательному режиму этот показатель кратковременно возрастает, а затем быстро возвращается к значениям, близким к исходным.

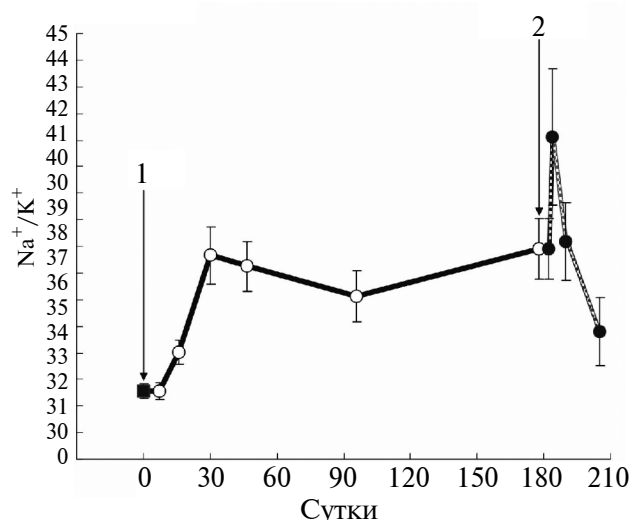


Рис. 1. Динамика Na⁺/K⁺ отношения у испытуемых в эксперименте с длительным постельным режимом (6 мес.).

По оси абсцисс — длительность эксперимента в днях. По оси ординат — Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови. Квадрат — исходное значение (светлые кружки), черная линия — постельный режим, переход к обычному двигательному режиму — двойная линия. Стрелка 1 — начало, стрелка 2 — окончание постельного режима [14].

Приведенные ранее данные имеют отношение к проблемам общей физиологии и эволюционной физиологии [17–19], с применением в качестве метода изучения экстремальных воздействий на организм человека. В результате выявлен рост Na⁺/K⁺ отношения (табл. 1). Следующий этап наших исследований касался оценки состояния этого показателя при патологии. Объектом обследования служили дети с некоторыми формами орфанных заболеваний органов дыхания [8] и взрослые пациенты с разной степенью поражения организма при Ковид-19 [9]. Полученные результаты показали, что при орфанных заболеваниях у детей [8] и при Ковид-19 наблюдается значительное достоверное увеличение Na⁺/K⁺ соотношения. У детей с муковисцидозом при хроническом течении болезни оно не сопровождалось увеличением Na⁺/K⁺ соотношения в сыворотке крови (табл. 1), в отличие от заболеваний с острым течением, когда наступало увеличение Na⁺/K⁺ отношения.

Подобным образом были рассчитаны величины Na⁺/K⁺ отношения в сыворотке крови до и после полетов космонавтов (n = 44) при длительности полета от 3–4 нед. до 8 мес. (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что полет человека в космос вызывает увеличение Na⁺/K⁺ отношения (рис. 2). В книге, подготовленной нами совместно с директором исследовательского Центра в Хьюстоне К. Лич, представлены данные

Таблица 1. Na⁺/K⁺ отношение в плазме (сыворотке) крови при различных функциональных состояниях у человека

Функциональное состояние	n	Возраст	Na ⁺ /K ⁺	Источник
Здоровые	13	26 [26; 30]	32.2±	[16]
Космонавты (после полета)	36	—	36.5±	[14]
Астронавты (после полета)	196	—	35.0±	[15]
Муковисцидоз	50	7 [4; 12]	32 [31; 34]	[8]
Пневмония внебольничная	15	12 [7; 15]	36 [35; 38]	[8]
Строгий постельный режим (<i>bedrest</i>) 6 мес.	6	—	36.9±	[14]
Ковид-19, средней тяжести	18	71 [61; 81]	41 [37; 43]	[9]
Ковид-19, тяжелый, летальный исход	15	74 [67; 82]	44 [39; 50]	[9]

Примечание: при статистической обработке данных использованы два подхода — расчет средних значений ($M \pm m$) или медиана (указан верхний и нижний квартили); (—) — нет данных.

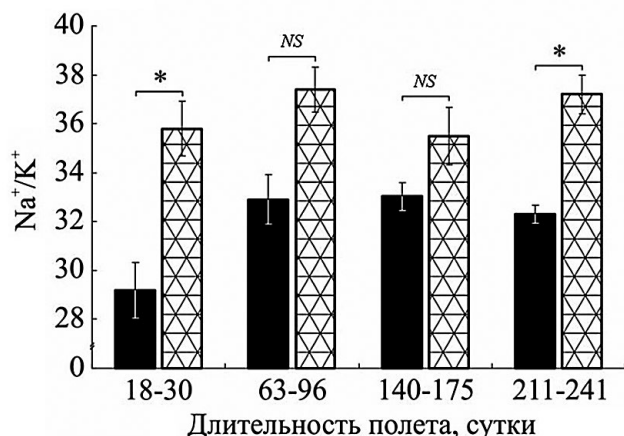


Рис. 2. Соотношение Na^+/K^+ в сыворотке крови у космонавтов, совершивших полет продолжительностью от 18 до 241 сут.

По вертикали — Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови. По горизонтали — длительность полета. Условные обозначения: до полета — черный цвет, после полета — штриховка. Количество обследованных космонавтов в скобках: 18–30 ($n = 8$); 63–96 ($n = 4$); 140–175 ($n = 18$); 211–241 ($n = 6$). Достоверность отличий после полета к данным до полета, * — $p < 0.05$, NS — не достоверно [14].

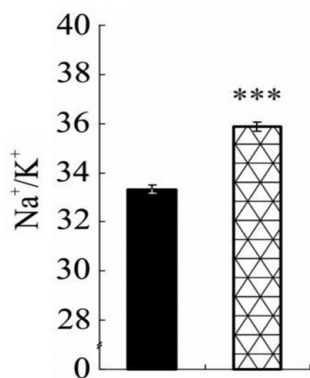


Рис. 3. Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови у американских астронавтов ($n = 196$) [15].

По вертикали — Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови. По горизонтали — до полета и после полета. Условные обозначения: до полета — черный цвет, после полета — штриховка. Достоверность отличий после полета к данным до полета, *** — $p < 0.001$.

о концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови у американских астронавтов [15]. В настоящей статье эти результаты были рассчитаны как Na^+/K^+ отношение (рис. 3), после полета оно возрастало на 7.8%. Таким образом, изучение Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови космонавтов и астронавтов показало рост этого показателя после полета.

Соотношение ионов в сыворотке крови и патология

Исследование Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови при патологии выявило его зависимость от тяжести течения болезни. Объектами исследования служили пациенты с Ковид-19 с легким и тяжелым течением болезни [9]. Расчет Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови показал, что эта величина является критерием функционального состояния пациента. У обследованных в ряде случаев наблюдались разнонаправленные сдвиги концентрации каждого из этих катионов, но в итоге у них наблюдался рост Na^+/K^+ отношения. Пока нет ответа на вопрос, какие физиологические факторы участвуют в возрастании этого параметра, более того, оказалось, что этот показатель имеет прогностическое значение. Значительное увеличение Na^+/K^+ соотношения выявлено при очень тяжелом течении Ковид-19. Важно отметить, что эти изменения наблюдаются при ухудшении состояния здоровья пациентов и указывают на негативный прогноз заболевания за несколько дней до летального исхода [9]. В клинике в палате реанимации лечение было направлено на нормализацию концентрации этих катионов с помощью внутривенного вливания соответствующих растворов, но зачастую оно не оказывало длительного лечебного эффекта. Следовательно, Na^+/K^+ соотношение служит сигналом сдвига метаболических процессов и требуется не просто восстановление показателей с помощью инфузии растворов солей этих ионов и нормализации их соотношения, а необходимы воздействия на вызвавший их процесс в организме для восстановления нарушенных функций.

Можно предположить, что при тяжелых дисфункциях, критических состояниях имеются маркеры, которые сигнализируют о пороговых значениях параметров при состоянии между жизнью и смертью. Таким маркером в приведенных случаях оказалось Na^+/K^+ отношение, что выявлено при некоторых видах экстремальных воздействий, тяжелых инфекционных заболеваниях. Несомненно, имеются регуляторы этих состояний, в их числе могла быть система вторичных посредников. Дополнительно был оценен уровень ионизированного Ca^{2+} и сопоставлен с Na^+/K^+ отношением в сыворотке (плазме) крови, было выявлено его достоверное снижение [9]. Естественно, перечисленные показатели обеспечиваются многочисленными процессами в организме задача состоит в том, чтобы выяснить, какой параметр и в какое время является маркером состояния организма как целого и как приостановить течение патологического процесса.

Одна из существующих точек зрения о динамике концентрации иона калия в сыворотке крови состоит в том, что при Ковид-19 наблюдается гиперкалиемия, а она связана с негативным

клиническим исходом у госпитализированных пациентов [20]. Этот факт выявляется при разных формах патологии, но наши данные показывают, что первично происходит снижение концентрации K⁺, а гиперкалиемия вторична и служит реакцией на первичную гипокалиемию [9]. Важно понять, каков механизм развивающейся гипоркалиемии, какова ее динамика как одного из элементов общей картины изменений состава жидкостей внутренней среды. Иными словами, реагирует ли система на селективное изменение концентрации K⁺ или служит реакцией на исходную гипокалиемию и стремится к поддержанию стабильного Na⁺/K⁺ отношения пока не ясно, но сказанное ранее может свидетельствовать о функциональной роли соотношения катионов в сыворотке крови у человека *in vivo*. Оказалось, что даже небольшие изменения концентрации K⁺ в плазме крови приводят к резкому изменению Na⁺/K⁺ отношения, а потому служат симптомом серьезных функциональных отклонений.

Аналогичное суждение о вовлечении ионов в процесс регуляции служит существенным фактором в оценке функционального состояния организма и может быть высказано в отношении ионизированного Ca²⁺. При некоторых формах патологии, например при Ковид-19, отмечается резкое снижение концентрации Ca²⁺, которое наступает именно при тяжелых формах болезни [9]. Приведенные примеры требуют физиологического изучения патогенеза этих форм патологии, чтобы выяснить механизм отклонений концентрации Ca²⁺ в сыворотке крови у человека. В норме оно составляет около 1.15 ммоль/л, иными словами, 10⁻³ моль/л, напротив, в цитоплазме клетки его концентрация намного ниже и находится в зоне 10⁻⁷–10⁻⁸ моль/л.

В клиническом анализе сыворотки крови концентрация катионов Na⁺ или K⁺ часто рассматривается как стабильный параметр. Концентрация Na⁺ во внеклеточной жидкости имеет ключевое значение для осморегуляции, иными словами, для стабилизации объема клеток организма. Она имеет приоритетное значение для электрогенеза, поскольку в этом случае Na⁺ внеклеточной жидкости противостоит внутриклеточному K⁺. Это, безусловно, важный параметр для расчета Na⁺/K⁺ соотношения ионов при сопоставлении клетка/внеклеточная среда, для оценки биоэлектрических процессов, очевидно, важное самостоятельное значение оценки в динамике Na⁺/K⁺ соотношения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные ранее данные о соотношении концентрации ионов в жидкостях внутренней среды, вероятно, относятся к числу ключевых закономерностей, характеризующих общие принципы эволюции человека. Представленные результаты

ясно показывают, что у человека Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови достоверно увеличивается в условиях экстремальных воздействий и по мере ухудшения состояния здоровья при изученных патологических состояниях. Такая же закономерность выявляется и в ходе онтогенеза, когда концентрация K⁺ в сыворотке крови с возрастом снижается при практически неизменной концентрации Na⁺.

Исходя из принципов эволюционной физиологии, сформулированных Л.А. Орбели [17], общие физиологические закономерности эволюции функций основаны на сопоставлении данных — сравнительной физиологии, формирования функций в процессе индивидуального развития, изучения дисфункций при патологическом процессе, особенностей изменения функций при экстремальных воздействиях. Обычно рассматривают абсолютные значения концентрации катионов Na⁺, K⁺ в сыворотке крови, в данной работе проанализировано их соотношение и получен ответ о роли этого показателя в оценке физиологического состояния организма человека. Этот показатель может быть производным от селективной регуляции концентрации ионов Na⁺ и K⁺ (что установлено в разнообразных экспериментальных работах), но гипотетически он может иметь значение как независимый индикатор функционального состояния организма. При любой трактовке очевидно фундаментальное и прикладное значение таких данных: в первом случае это еще одна общая закономерность состояния внутренней среды живых систем, во втором — этот показатель служит угрожающим симптомом при патологии.

Таким образом, в данной статье по-новому представлена проблема физиологической роли катионов. Обычно рассматриваются данные о концентрации ионов натрия и калия в сыворотке крови, в литературе речь идет о нормальном значении этого показателя или его изменении при разных функциональных состояниях у человека, появлении гипо- или гиперкалиемии, гипо- или гипернатриемии под влиянием сдвигов гормональной регуляции. В данном обзоре проанализирована ранее не изученная физиологическая роль Na⁺/K⁺ соотношения в сыворотке крови. В многочисленных публикациях функциональное значение этих катионов рассматривалось как отношение между концентрацией ионов в цитоплазме клетки и околоклеточной среде, иными словами, оценивался трансмембранный градиент. Представленные в статье данные касаются физиологического значения Na⁺/K⁺ отношения в сыворотке крови для оценки воздействия экстремальных факторов и при патологии. Установлено увеличение этого показателя при ухудшении здоровья человека, особенно при угрозе летального исхода.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств госзадания № 075-00264-24-00.

Конфликт интересов. Автор данной работы заявляет, что у него нет конфликта интересов.

Благодарности. Автор выражает благодарность Е.В. Балботкиной за помощь в подготовке рисунков и И.В. Дзуцевой за помощь в подготовке текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Пер. с англ. М.: Лабинформ, 1997. 960 с.
2. Марина А.С., Наточин Ю.В. Анализ крови и мочи в клинической диагностике. Справочник педиатра. СПб.: СпецЛит, 2016. 159 с.
3. Гайтон А., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. 11-е изд. / Пер. с англ. М.: Логосфера, 2008. 1296 с.
4. Баркрофт Д. Основные черты архитектуры физиологических функций. Пер. с англ. М.-Л.: Биомедгиз, 1937. 319 с.
5. Орбели Л.А. Физиология почек // Избранные труды. М.-Л.: АН СССР, 1966. Т. 4. С. 85.
6. Наточин Ю.В. Гомеостаз // Успехи физиол. наук. 2017. Т. 48. № 4. С. 3.
7. Наточин Ю.В., Рябов С.И., Каюков И.Г. и др. Показатели водно-солевого гомеостаза и их вариабельность // Физиология человека. 1980. Т. 6. № 4. С. 647.
8. Наточин Ю.В., Кузнецова А.А., Нистарова А.В. Na/K отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65. № 3. С. 34.
9. Наточин Ю.В., Чернышев О.Б. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19 // Нефрология. 2022. Т. 26. № 1. С. 27.
10. Фундаментальная и медицинская физиология: Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3-х томах / Под ред. Камкина А.Г. М.: ДеЛибри, 2020. Т. 3. 456 с.
11. Cannon W.B. Organization for physiological homeostasis // *Physiol. Rev.* 1929. V. 9. № 3. P. 399.
12. Fijorek K., Püsküllüoğlu M., Tomaszewska D. et al. Serum potassium, sodium and calcium levels in healthy individuals – literature review and data analysis // *Folia Med. Cracov.* 2014. V. 54. № 1. P. 53.
13. Наточин Ю.В., Голосова Д.В., Каюков И.Г. Константы концентрации калия и натрия в сыворотке крови – поиск факторов регуляции // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 4. С. 67.

14. Григорьев А.И., Козыревская Г.И., Наточин Ю.В. и др. Обменно-эндокринные процессы // Космические полеты на кораблях "Союз". Биомедицинские исследования. М.: Наука, 1976. 413 с.
15. Leach Huntoon C.S., Grigoriev A.I., Natochin Yu.V. San Diego: American Astronautical Society Diego, 1998. 219 p.
16. Балботкина Е.В., Баллюзек М.Ф., Воловникова В.А. и др. Ионорегулирующая и водовыделительная функции почек при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 1. С. 64.
17. Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии // Избранные труды. М.-Л.: АН СССР, 1961. Т. 1. С. 59.
18. Natochin Yu.V., Chernigovskaya T.V. Evolutionary physiology: history, principles // *Comp. Biochem. Physiol.* 1997. V. 118. № 1. P. 63.
19. Наточин Ю.В. Эволюционная физиология // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2017. Т. 53. № 2. С. 139.
20. Park S., Baek S.H., Lee S.W. et al. Elevated baseline potassium level within reference range is associated with worse clinical outcomes in hospitalised patients // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 2402.

REFERENCES

1. Tietz N.W. Clinical Guide to Laboratory Tests. Philadelphia: Saunders Company, 1995. 1096 p.
2. Marina A.S., Natochin Yu.V. [Blood and urine analysis in clinical diagnostics // *Manual of Pediatrician*]. St. Petersburg: SpetsLit, 2016. 159 p.
3. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of Medical physiology. Philadelphia: Elsevier Inc., Saunders, 2006. 1152 p.
4. Barcroft J. Features in the architecture of Physiological function. Cambridge: Cambridge University Press, 1934. 359 p.
5. Orbeli L.A. [Physiology of the kidneys / Selected works]. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences, 1966. V. 4. P. 85.
6. Natochin Yu.V. [Homeostasis] // *Advances in Physiological Sciences.* 2017. V. 48. № 4. P. 3.
7. Natochin Yu.V., Ryabov S.I., Kayukov I.G. et al. Parameters of water-salt homeostasis and their variability // *Human Physiology.* 1980. V. 6. № 4. P. 647.
8. Natochin Yu.V., Kuznetsova A.A., Nistarova A.V. [The blood serum Na⁺/K⁺ ratio in orphan diseases] // *Pathol. Physiol. Exp. Ther.* 2021. V. 65. № 3. P. 34.
9. Natochin Yu.V., Chernyshev O.B. [Electrolyte concentration in blood serum as prognostic of severe course COVID-19] // *Nephrology.* 2022. V. 26. № 1. P. 27.

10. [Fundamental and medical physiology: A textbook for students of higher educational institutions: in 3 volumes] / Ed. Kamkin A.G. Moscow: De'Libri, 2020. V. 3. 456 p.
11. Cannon W.B. Organization for physiological homeostasis // *Physiol. Rev.* 1929. V. 9. № 3. P. 399.
12. Fijorek K., Püsküllüoğlu M., Tomaszewska D. et al. Serum potassium, sodium and calcium levels in healthy individuals – literature review and data analysis // *Folia Med. Cracov.* 2014. V. 54. № 1. P. 53.
13. Natochin Ya.V., Golosova D.V., Kayukov I.G. Blood serum potassium and sodium concentration constants: search for regulatory factors // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 4. P. 418.
14. Grigoriev A.I., Kozyrevskaya G.I., Natochin Yu.V. et al. [Metabolic and endocrine processes / Space flights on Soyuz spacecraft. Biomedical research]. Moscow: Nauka, 1976. P. 266.
15. Leach Huntoon C.S., Grigoriev A.I., Natochin Yu.V. San Diego: American Astronautical Society Diego, 1998. 219 p.
16. Balbotkina E.V., Ballyuzek M.F., Volovnikova V.A. et al. [Ion-regulating and water-excreting functions of the kidneys in type 2 diabetes mellitus] // *Diabetes Mellitus.* 2016. V. 19. № 1. P. 64.
17. Orbeli L.A. [Main tasks and methods of evolutionary physiology // Selected works]. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences, 1961. V. 1. P. 59.
18. Natochin Yu.V., Chernigovskaya T.V. Evolutionary physiology: history, principles // *Comp. Biochem. Physiol.* 1997. V. 118. № 1. P. 63.
19. Natochin Y.V. Evolutionary Physiology // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2017. V. 53. № 2. P. 156.
20. Park S., Baek S.H., Lee S.W. et al. Elevated baseline potassium level within reference range is associated with worse clinical outcomes in hospitalised patients // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 2402.

Na⁺/K⁺ Ratio in Blood Serum as a Criterion of Human Functional State

Yu. V. Natochin*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, St. Petersburg, Russia

**E-mail: natochin1@mail.ru*

The article discusses the physiological significance of the Na⁺/K⁺ ratio in blood serum as a criterion of a person's functional state. Normally, in an adult, the ratio is 32.2 ± 0.5 , it increases in a healthy person under the influence of extreme factors (space flight (cosmonauts, astronauts), long-term strict bedrest, etc.), with Covid-19 disease, and some orphan diseases in children. The issue of Na⁺/K⁺ in blood serum is being discussed, but not between the K⁺-rich cell and the Na⁺-dominated extracellular environment. The Na⁺/K⁺ ratio in blood serum is considered as an important parameter of a person's physiological state and, depending on the numerical value, as an indicator of the functional state from normal to overload, severe complications to the prognosis of death.

Keywords: kidney, water-salt balance, gravitation physiology, Covid-19, cystic fibrosis.

УДК 612.06

ИТОГИ 100-ЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ПЕРЕТРЕНИРОВАННОСТИ

© 2024 г. Е.А. Гаврилова*, О.А. Чурганов

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: gavrilovaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 12.01.2024 г.

После доработки 26.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

В данной работе проведен исторический обзор концепций перетренированности в спорте с 1923 г. и подведены итоги изучения проблемы. Рассмотрена авторская концепция синдрома перетренированности с позиций теории стресса и адаптации. Показана общность перетренированности с синдромом относительного дефицита энергии в спорте и нарушением адаптации аппарата кровообращения. Большое внимание в статье уделено внутренировочному стрессу, который при определенных условиях может стать лидирующей причиной синдрома перетренированности.

Ключевые слова: спорт, синдром перетренированности, стресс, адаптация.

DOI: 10.31857/S0131164624040124 **EDN:** BSJTMJ

2023 г. стал годом 100-летнего юбилея изучения проблемы перетренированности в мире. Впервые состояние перетренированности описал пионер программ физической подготовки в Канаде *Robert Tait McKenzie*. В ноябре 1923 г. *R.T. McKenzie* опубликовал статью в журнале Калифорнийского государственного медицинского университета, в которой обозначил состояние перетренированности как "отравление нервной системы" [1].

Одно из последних определений синдрома перетренированности (СП) было дано в обзоре *J. Carrard et al.* в 2022 г. [2] по результатам анализа 5561 публикации. Согласно определению авторов, *синдром перетренированности — это состояние, характеризующееся долгосрочным снижением работоспособности, в основе которого лежит дисбаланс между нагрузкой и восстановлением.*

Сегодня неуклонный рост спортивных рекордов диктует изменение методов тренировок, все больше увеличивая их количество и интенсивность, сокращая при этом время для восстановления спортсменов. В настоящее время доказано, что перенапряжение спортсмена, если за ним следует адекватное восстановление, может привести к увеличению спортивных результатов. В то же время, если перенапряжение станет чрезмерным, особенно в сочетании с дополнительными стрессорами, это может привести к СП и снижению спортивных результатов [3].

Итог изучения проблемы перетренированности в спорте

К 2024 г. в мире опубликованы тысячи исследований по проблеме перетренированности. Что касается собственно СП, они начались в основном с 1983 г., а неуклонный их рост — с 2013 г. Каков же итог состояния данной проблемы в столетний юбилей ее первого упоминания? По результатам анализа около 300 публикаций в международной научной базе *PubMed*, посвященных изучению СП, можно сделать следующие выводы:

1. У спортсменов симптомы СП строго индивидуальны, а их физиологическое и психическое состояние крайне изменчиво в зависимости от тренировочных и соревновательных нагрузок.
2. Продолжительность СП широко варьирует от большого числа различных факторов.
3. Не был идентифицирован ни один специфический биомаркер или преобладающий физиологический механизм СП.
4. Клинический диагноз СП ставится только методом исключения.
5. Методы лечения СП в настоящее время фактически не разработаны.

Доказательные исследования по проблеме СП позволяют прийти к заключению о том, что поиск причинно-следственных связей СП себя не оправдал. В изучении данной проблемы возможен

исключительно комплексный системный подход. И начинать его надо с позиций фундаментальных наук, в частности — физиологии.

Однако, к сожалению, приходится констатировать, что в настоящее время существует большой разрыв между физиологией и медициной в целом и спортивной медициной — в частности.

Синдром перетренированности с физиологической точки зрения

С физиологической точки зрения спортивную деятельность можно рассматривать как стресс, а СП — как результат стрессорного воздействия чрезмерных нагрузок на организм спортсмена. Слово "стресс" со старофранцузского и древнеанглийского языков переводится как давление, нажим, напряжение, затягивание. Первым описал стресс как общий адаптационный синдром канадский физиолог *H. Selye* в 1936 г. [4]. А в 1956 г. в своей книге "Стресс жизни" *H. Selye* [5] так описывал стресс: "Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования, вызывающий ответную реакцию с целью адаптации и поддержания гомеостаза..."; "Чем сильнее и длительнее стрессовая нагрузка, тем дольше должен быть период восстановления". Последний тезис сегодня можно считать основой повышения работоспособности, выносливости спортсменов и улучшения их спортивных результатов. Только полное восстановление после тренировок — залог повышения исходного уровня устойчивости, предложенного *H. Selye* в его теории стадийности стресса [5]. Таким образом, с позиций теории стресса великого канадского физиолога СП — это болезнь адаптации, стадия истощения адаптационного синдрома. Но стресс — это неспецифическая реакция организма на любое требование. Очень трудно из этой реакции выделить только стресс спортивный.

Возникает закономерный вопрос: а стадия истощения у спортсмена только ли перетренированность? Сегодня появились доказательные исследования, такие как обзор 2022 г. *L. Armstrong et al.* "Синдром перетренированности как явление сложных систем" [6], о том, что хроническая физическая нагрузка не является исключительной детерминантой нейроэндокринной дисфункции в сценарии синдрома перетренированности. Анализ логистической регрессии в исследовании *F.A. Cadegiani* и *C.E. Kater* "Питание, сон и социальные паттерны как независимые предикторы клинического, метаболического и биохимического поведения среди элитных спортсменов-мужчин: исследование EROS-PREDICTORS" (*EROS — Endocrine and Metabolic Responses on Overtraining Syndrome study* — эндокринные и метаболические реакции при синдроме перетренированности) [7] доказал, что в 100% случаев при СП присутствовал

и являлся его независимым триггером один из следующих факторов: 1) низкое потребление углеводов; 2) низкое потребление белка; 3) низкое общее потребление калорий; 4) плохое качество сна.

Это при том, что при оценке 117 различных биомаркеров в исследовании *EROS* [8] так и не был идентифицирован ни один специфический паттерн для СП. В данном исследовании *F.A. Cadegiani* и *C.E. Kater* обращают большое внимание на социальные паттерны СП [8].

Связь синдрома перетренированности и синдрома относительного дефицита энергии в спорте

В настоящее время показана тесная связь между тренировочной перегрузкой и синдромом относительного дефицита энергии в спорте (*RED-S — Relative Energy Deficiency in Sport*), который имеет много общих симптомов с СП [9]. Основные нарушения функционирования организма при *RED-S* касаются метаболических, эндокринных, психических и когнитивных нарушений, репродуктивных функций, здоровья костей, иммунитета и сердечно-сосудистого здоровья, потенциально необратимыми в долгосрочной перспективе как у мужчин, так и у женщин [10]. Сегодня установлено, что стойкий *RED-S* может ухудшить эффективность тренировочного процесса и спортивные результаты через множество различных косвенных механизмов: нарушения восстановления, синтеза белка, депонирование гликогена, нервно-мышечной производительности, оптимальной мышечной массы и мышечных функций, роста травм. Показано, что выраженность *RED-S* отрицательно коррелирует со спортивными результатами у элитных гимнасток, женщин-пловцов, бегунов, гребцов обоих полов. Сходство симптомов между СП и *RED-S* является значительным, причем оба начинаются с гипоталамо-гипофизарной дисфункции, на которую может оказывать влияние низкий уровень потребления калорий с пищей. В своем обзоре *T. Stellingwerff et al.* [9] продемонстрировали, что многие негативные последствия СП могут быть в первую очередь связаны с дефицитом энергии и доступности углеводов. Совпадения симптомов двух заболеваний были выявлены в большей части литературы по СП (57 исследований) и *RED-S* (88 исследований), что позволяет думать, что это один и тот же синдром. Отмечено, что профилактика СП у спортсменов является многофакторной, но многие аспекты основаны именно на доступности энергии и углеводов, что лежит в основе *RED-S*.

Перетренированность и теория адаптации

Безусловно, спортивная деятельность, особенно ее соревновательная часть, — один из самых стрессогенных видов человеческой деятельности.

Тренировочный и соревновательный стресс активирует целый ряд физиологических систем организма через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и вегетативную нервную систему, вызывая изменения в ряде других систем организма [11]: центральной нервной, в том числе психической сферы; эндокринной; кардиореспираторной; системе гемостаза; иммунной; репродуктивной сфере и опорно-двигательного аппарата, в том числе мышц.

С точки зрения теории адаптации физиологические изменения, вызванные стрессом, являются адаптивными для подготовки организма к выживанию — универсальной реакции "борьба или бегство", которая была описана еще в начале прошлого века в классических работах *W.B. Cannon* [12, 13]. Однако в спорте данная реакция не всегда используется по назначению. При выбросе стресс-реализующих гормонов происходит обострение органов чувств, расширение бронхов, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение мышечного тонуса, сужение сосудов, рост уровня глюкозы крови. Данный механизм, выработанный миллионами лет эволюции, начиная с первобытного человека, имеет большое значение для выживания. Например, при охоте на диких животных эта реакция дает возможность долгое время иметь силы, выносливость и скорость реакции без пищи, подготовиться к кровопотере через сосудистый спазм и повышение свертывания крови. Однако ежедневная эксплуатация данного филогенетически приобретенного механизма переживания стресса и использования резервов организма, данных нам для выживания, ведет к переходу адаптивных реакций при действии стресса в реакции повреждающие. Если нагрузки достигают предела возможностей организма, то они оказывают разрушающее действие. *H. Selye* назвал такой стресс дистрессом [14].

Синдром перетренированности и нарушение адаптации аппарата кровообращения

Наиболее тяжелым последствием дистресса является нарушение адаптации аппарата кровообращения, в том числе — внезапная сердечная смерть. Известно, что каждый организм обладает определенным запасом адаптационной энергии и стресс-лимитирующими системами (саногенными механизмами), которые противодействуют стрессорным факторам [15]. Однако адаптационная энергия конечна, что показал американский исследователь *B. Goldstone* [16], расширив концепцию стресса *H. Selye*. Он подчеркивал, что "...если индивид тратит свою адаптационную энергию быстрее, чем производит ее, то он расходует свой адаптационный капитал и умирает при его полном истощении". *H. Selye* первым описал стрессорные неконарогенные стероидные некрозы миокарда

[4]. Много внимания стрессорному повреждению миокарда, в том числе при физических нагрузках [18], уделял и отечественный физиолог проф. *Ф.З. Меерсон* [17].

Проблема неблагоприятного влияния интенсивных физических нагрузок на сердце спортсменов поднималась в СССР еще с 30-х гг. прошлого века. Концепцию патологического спортивного сердца в результате чрезмерных напряжений спортивного характера в отечественной кардиологии первым предложил гениальный советский терапевт проф. *Г.Ф. Ланг* [19]. Однако помимо чрезмерных физических нагрузок большое значение в возникновении патологического спортивного сердца *Г.Ф. Ланг* также придавал сочетанию интенсивных физических нагрузок с другими стрессорами: напряженной умственной деятельностью и отрицательными эмоциями, а также наличием очагов хронической инфекции у спортсменов. По мнению ученого, чрезмерные мышечные напряжения, как острые однократные, так и систематически повторяемые, рано или поздно вызывают патологические изменения в миокарде, вследствие которых может развиться сердечная недостаточность и даже наступить смерть. Переход от физиологического спортивного сердца к патологическому, по мнению *Г.Ф. Ланга*, совершается обычно постепенно и незаметно для спортсмена, а происходящие в миокарде изменения до определенной стадии носят обратимый характер. При продолжающейся чрезмерной мышечной нагрузке такие изменения становятся необратимыми и проявляются некрозом мышечных волокон миокарда. Это может привести к внезапной смерти вследствие жизнеопасных нарушений ритма сердца, наступающих при резком нарушении проводимости и возбудимости на фоне значительных биохимических изменений миокарда [19].

Таким образом, в СССР с 30-х гг. прошлого века было признано существование патологии миокарда под действием физических нагрузок. Эта традиция сохраняется и в России. Член-корреспондент РАН *В.А. Бадтиева* и др. [20] опубликовали обзор о расстройствах сердечно-сосудистой системы (ССС) как проявлении синдрома перетренированности. Большое число авторов поддерживает данную идею — член-корреспондент РАН проф. *Л.А. Балыкова* [21], д.м.н. *А.В. Михайлова* и проф. *А.В. Смоленский* [22] и многие др. Вот уже 25 лет школа проф. *Э.В. Земцовского* [23] предлагает именовать патологическое спортивное сердце стрессорной кардиомиопатией, что полностью соответствует физиологическим представлениям о стрессе [24].

В то же время, несмотря на то, что Олимпийский комитет утвердил консенсус о взаимосвязи физических нагрузок и здоровья спортсменов [25], официального признания обусловленности

патологических изменений в сердце атлета чрезмерными тренировочными и соревновательными нагрузками за этим не последовало. Ни в одну из известных международных классификаций кардиомиопатия, вызванная стрессорными факторами спортивной деятельности, до сих пор не вошла. Не случайно СП сегодня исследуется преимущественно с точки зрения его проявлений в таких системах организма, как нервно-психическая сфера, иммунная, опорно-двигательный аппарат и др., но не сердечно-сосудистая.

Однако, следует отметить, что в последние двадцать лет несколькими независимыми группами исследователей по всему миру была признана патология — *аритмогенная кардиомиопатия, индуцированная физическими нагрузками (exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)*. Ее пионером стал бельгийский кардиолог проф. *H. Heidbuchel* [26], который предложил экстремальное ремоделирование и нарушения ритма сердца, брадикардии рассматривать с точки зрения перенапряжения. Однако по сей день большинство западных коллег при исключении у спортсмена известной кардиальной патологии расценивают выявленные нарушения со стороны ССС атлетов преимущественно как доброкачественные. При этом проблемы перенапряжения (адаптации и ее нарушений, болезней адаптации) остаются, как правило, за пределами внимания клиницистов и в большей степени интересуют физиологов спорта.

Сегодня в практике спорта при снижении работоспособности и результативности спортивной деятельности у атлетов можно отметить две крайности, особенно присущие спортивным кардиологам: первая — поиск заболеваний, не связанных со спортивной деятельностью, которые могли бы стать причиной снижения спортивных результатов, а вторая — все изменения в снижении работоспособности и результативности спортсменов списывать на физическое перенапряжение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перетренированность у спортсменов развивается при несоответствии силы и длительности воздействия стрессорных факторов спортивной деятельности и внутренировочного стресса адаптивным возможностям организма. Следует помнить, что физические нагрузки и сама спортивная деятельность — это очевидный, но не всегда истинный механизм синдрома перетренированности. Сегодня доказано, что внутренировочный стресс (питание, сон, социальный стресс) являются независимыми факторами перетренированности спортсменов [7].

Любое повреждение опорно-двигательного аппарата, сердца, иммунодефициты, *RED-S*, психоэмоциональные расстройства и пр. у спортсмена

нельзя считать процессом изолированным. Это — составляющие общего перенапряжения всего организма. А сам СП вполне можно рассматривать как болезнь адаптации, нарушение течения общего адаптационного синдрома. Именно такой подход сегодня является системным и позволяет нам избежать ошибочных суждений в отношении СП.

В год столетнего юбилея описания перетренированности следует признать, что синдром перетренированности — явление сложное, что требует от врача, физиолога и тренера комплексного подхода к этой проблеме с учетом не только влияния на организм спортивной деятельности, но и внутренировочного стресса, который при определенных условиях может стать лидирующим. А рассмотрение проблемы перетренированности через призму учения о стрессе и адаптации открывает новые перспективы в профилактике и лечении СП.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McKenzie R.T.* The place of manipulation and corrective gymnastics in treatment // *Cal. State J. Med.* 1923. V. 21. № 11. P. 480.
2. *Carrard J., Rigort A.C., Herzog C. et al.* Diagnosing Overtraining Syndrome: A scoping review // *Sports Health.* 2022. V. 14. № 5. P. 665.
3. *La Torre M.E., Monda A., Messina A. et al.* The potential role of nutrition in Overtraining Syndrome: A narrative review // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 23. P. 4916.
4. *Selye H.A.* Syndrome produced by diverse nocuous agents // *Nature.* 1936. V. 138. P. 32.
5. *Selye H.A.* The stress of life. New York: McGraw-Hill, 1956. 325 p.
6. *Armstrong L.E., Bergeron M.F., Lee E.C. et al.* Overtraining Syndrome as a complex systems phenomenon // *Front. Netw. Physiol.* 2022. V. 1. P. 794392.
7. *Cadegiani F.A., Kater C.E.* Eating, sleep, and social patterns as independent predictors of clinical, metabolic, and biochemical behaviors among elite male athletes: The EROS-PREDICTORS study // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. V. 11. P. 414.
8. *Cadegiani F.A., Kater C.E.* Hormonal response to a non-exercise stress test in athletes with overtraining syndrome: results from the Endocrine and metabolic Responses on Overtraining Syndrome (EROS) — EROS-STRESS // *J. Sci. Med. Sport.* 2018. V. 21. № 7. P. 648.
9. *Stellingwerff T., Heikura I.A., Meeusen R. et al.* Overtraining Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): Shared pathways, symptoms and complexities // *Sports Med.* 2021. V. 51. № 11. P. 2251.

10. *Sim A., Burns S.F.* Review: questionnaires as measures for low energy availability (LEA) and relative energy deficiency in sport (RED-S) in athletes // *J. Eat. Disord.* 2021. V. 9. № 1. P. 41.
11. *Гаврилова Е.А., Чурганов О.А.* Современные представления о синдроме перетренированности // Материалы международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений "Спортмед-2007". Москва-Экспоцентр, 24–25 ноября 2007 г. М.: "Физическая культура и спорт", 2007. С. 91.
12. *Cannon W.B.* Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. New York, NY: D Appleton & Company, 1915. 311 p.
13. *Cannon W.B.* Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. New York: Appleton-Century-Crofts, 1929. P. 337.
14. *Selye H.* Stress without distress. New York. Philadelphia, 1974. 124 p.
15. *Меерсон Ф.З.* Защита сердца от ишемических повреждений: роль стресс-лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда // *Российский кардиологический журнал.* 2001. № 5. С. 49.
16. *Goldstone B.* The general practitioner and the general adaptation syndrome // *S. Afr. Med. J.* 1952. V. 26. № 6. P. 106.
17. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорного и ишемического повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 278 с.
18. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
19. *Ланг Г.Ф.* Вопросы кардиологии. М.: Медицина, 1936. 189 с.
20. *Бадтиева В.А., Павлов В.И., Шарыкин А.С. и др.* Синдром перетренированности как функциональное расстройство сердечно-сосудистой системы, обусловленное физическими нагрузками // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 23. № 6. С. 180.
21. *Балыкова Л.А., Ивянский С.А.* "Спортивное сердце" у детей и подростков // Авторские лекции по педиатрии. Детская спортивная медицина. М.: ООО "Буки Веди", 2017. Т. 10. С. 205.
22. *Михайлова А.В., Смоленский А.В.* Перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов. М.: Спорт, 2019. 122 с.
23. *Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ, 1995. 448 с.
24. *Гаврилова Е.А.* Сердце спортсмена. Актуальные проблемы спортивной кардиологии: монография. М.: Спорт, 2022. 432 с.
25. *Schwellnus M., Soligard T., Alonso J.M. et al.* How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness // *Br. J. Sports Med.* 2016. V. 50. № 17. P. 1043.
26. *Heidbuchel H., La Gerche A.* The right heart in athletes. Evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Herzschrittmacherther. Elektrophysiol.* 2012. V. 23. № 2. P. 82.

REFERENCES

1. *McKenzie R.T.* The place of manipulation and corrective gymnastics in treatment // *Cal. State J. Med.* 1923. V. 21. № 11. P. 480.
2. *Carrard J., Rigort A.C., Herzog C. et al.* Diagnosing Overtraining Syndrome: A scoping review // *Sports Health.* 2022. V. 14. № 5. P. 665.
3. *La Torre M.E., Monda A., Messina A. et al.* The potential role of nutrition in Overtraining Syndrome: A narrative review // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 23. P. 4916.
4. *Selye H.A.* Syndrome produced by diverse nocuous agents // *Nature.* 1936. V. 138. P. 32.
5. *Selye H.A.* The stress of life. New York: McGraw-Hill, 1956. 325 p.
6. *Armstrong L.E., Bergeron M.F., Lee E.C. et al.* Overtraining Syndrome as a complex systems phenomenon // *Front. Netw. Physiol.* 2022. V. 1. P. 794392.
7. *Cadegiani F.A., Kater C.E.* Eating, sleep, and social patterns as independent predictors of clinical, metabolic, and biochemical behaviors among elite male athletes: The EROS-PREDICTORS study // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. V. 11. P. 414.
8. *Cadegiani F.A., Kater C.E.* Hormonal response to a non-exercise stress test in athletes with overtraining syndrome: results from the Endocrine and metabolic Responses on Overtraining Syndrome (EROS) – EROS-STRESS // *J. Sci. Med. Sport.* 2018. V. 21. № 7. P. 648.
9. *Stellingwerff T., Heikura I.A., Meeusen R. et al.* Overtraining Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): Shared pathways, symptoms and complexities // *Sports Med.* 2021. V. 51. № 11. P. 2251.
10. *Sim A., Burns S.F.* Review: questionnaires as measures for low energy availability (LEA) and relative energy deficiency in sport (RED-S) in athletes // *J. Eat. Disord.* 2021. V. 9. № 1. P. 41.
11. *Gavrilova E.A., Churganov O.A.* [Modern ideas about overtraining syndrome // Proceedings of the international scientific conference on the state and prospects of development of medicine in high-performance sports "Sportmed-2007". November 24–25, 2007]. Moscow: "Physical culture and Sport", 2007. P. 91.

12. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. New York, NY: D Appleton & Company, 1915. 311 p.
13. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. New York: Appleton-Century-Crofts, 1929. P. 337.
14. Selye H. Stress without distress. New York. Philadelphia, 1974. 124 p.
15. Meerson F.Z. Heart protection against ischemic lesions: The role of stress-limiting systems and stabilizing myocardial structure // Russ. J. Cardiol. 2001. № 5. P. 49.
16. Goldstone B. The general practitioner and the general adaptation syndrome // S. Afr. Med. J. 1952. V. 26. № 6. P. 106.
17. Meerson F.Z. [Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage]. M.: Medicine, 1984. 278 p.
18. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. [Adaptation to stressful situations and physical activity]. M.: Medicine, 1988. 256 p.
19. Lang G.F. [Questions of cardiology]. M.: Medicine, 1936. 189 p.
20. Badtieva V.A., Pavlov V.I., Sharykin A.S. et al. An overtraining syndrome as functional cardiovascular disorder due to physical overload // Russ. J. Cardiol. 2018. V. 23. № 6. P. 180.
21. Balykova L.A., Ivyanskij S.A. ["Sports heart" in children and adolescents // Author's lectures on pediatrics. Pediatric sports medicine]. M.: Buki Vedi LLC, 2017. V. 10. P. 205.
22. Mihajlova A.V., Smolenskij A.V. [Overstrain of the cardiovascular system in athletes]. M.: Sport, 2019. 122 p.
23. Zemcovskij E.V. [Sports cardiology]. St. Petersburg: Hippocrates, 1995. 448 p.
24. Gavrilova E.A. [The heart of an athlete. Current problems of sports cardiology: monograph]. M.: Sport, 2022. 432 p.
25. Schwellnus M., Soligard T., Alonso J.M. et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness // Br. J. Sports Med. 2016. V. 50. № 17. P. 1043.
26. Heidbuchel H., La Gerche A. The right heart in athletes. Evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Herzschrittmacherther. Elektrophysiol. 2012. V. 23. № 2. P. 82.

Results of a 100-Year Study of the Problem of Overtraining

E. A. Gavrilova*, O. A. Churganov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

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

The paper provides a historical review of the concepts of overtraining in sports since 1923 and summarizes the results of the study of the problem. The author's concept of overtraining syndrome is considered from the perspective of the theory of stress and adaptation. The commonality of overtraining with the syndrome of relative energy deficiency in sports and disruption of adaptation of the circulatory apparatus is shown. Much attention in the article is paid to non-training stress, which under certain conditions can become the leading cause of overtraining syndrome.

Keywords: sports, overtraining syndrome, stress, adaptation.

УДК 615.214

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АДАПТАЦИИ К ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

© 2024 г. Ю. В. Вахитова*

ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", Москва, Россия

*E-mail: juvv73@gmail.com

Поступила в редакцию 29.02.2024 г.

После доработки 11.03.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

Снижение физической и умственной работоспособности человека, возникающее при деятельности в осложненных условиях, при экстремальных воздействиях, определяет целесообразность использования в качестве средств фармакологического обеспечения процессов адаптации препаратов, направленных на патогенетически значимые для развития дистресса механизмы и мишени. Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова в течение многих лет накопил значительный опыт выполнения поисковых и прикладных разработок с целью совершенствования арсенала необходимых для адаптации лекарственных средств, превосходящих по эффективности существующие. В данном обзоре представлены разработки оригинального анксиолитика афобазола, ноотропного препарата ноопепт, антиастенического средства ладастен, средства экстренного повышения физической работоспособности локсидан. Приведены сведения о результатах новых поисковых фармакологических исследований для лечения тревожных расстройств, депрессии, посттравматических стрессовых расстройств, направленных на регуляцию центральных механизмов, обуславливающих развитие дистресса и возникающих патологий.

Ключевые слова: неблагоприятные факторы среды, анксиолитики, ноотропы, BDNF, ГАМК_A-рецептор, миметики нейротрофинов, тирозингидроксилаза.

DOI: 10.31857/S0131164624040138 **EDN:** BSGULP

Из литературы известно, что адаптация здорового человека к экстремальным факторам среды требует повышения физической и умственной работоспособности, стимуляции и сохранения когнитивных функций, в определенных случаях актуальна профилактика развития посттравматических стрессовых расстройств, дисбактериоза, экстренного обезболивания. Физиологические исследования позволили определить направления фармакологической коррекции, способствующие адаптации человека к неблагоприятным условиям.

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (г. Москва) в течение многих лет накопил значительный опыт выполнения поисковых и прикладных разработок с целью совершенствования арсенала необходимых для адаптации лекарственных средств, превосходящих по эффективности существующие.

Лиганд Sigma1R с анксиолитической активностью

В качестве анксиолитика предложен не-бензодиазепиновый препарат афобазол (Середенин

С.Б., Бледнов Ю.А., Савельев В.Л., Можаяева Т.Я., Рагимов Х.С., Яркова М.А. Производные 2-меркаптобензимидазола, обладающие селективной анксиолитической активностью. Патент RU 2061686 C1 от 10.06.1996 г.). В фармакогенетических исследованиях установлено, что анксиолитическое действие афобазола опосредовано предотвращением стресс-индуцированного падения связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A-рецептора [1]. Феномен стресс-индуцированного падения бензодиазепиновой рецепции хорошо известен и отражает снижение трансмиссии ГАМК и, как следствие, транспорта ионов хлора, деполяризацию мембран и повышение их возбудимости, являющихся нейрорхимической основой формирования тревожных состояний, эпилептогенеза.

Прямого связывания афобазола с ГАМК_A-рецепторами не было установлено, что определило поиск первичных мишеней. Анализ взаимодействий с широким кругом мембранных и внутриклеточных мишеней, выполненный в компании "Cerep" (Франция), показал, что афобазол обладает

аффинностью к белку Sigma1R, ферментам хинон-редуктазе 2 типа, моноаминоксидазе типа А и рецептору мелатонина 1 типа [2]. Взаимодействие с последней мишенью недостаточно для формирования фармакологического эффекта.

Sigma1R является шапероном эндоплазматического ретикулума, который при лигандной активации диссоциирует из комплекса с белком-шапероном BiP, транслоцируется в области плазматической, ядерной мембран и посредством белок-белковых взаимодействий регулирует конформационные изменения и функциональное состояние многих рецепторов, ферментов, ионных каналов, имеющих значение для патогенеза неврологических, психических, нейродегенеративных заболеваний [3]. Кроме того, диссоциированный BiP запускает ряд каскадов, направленных на устранение стресса эндоплазматического ретикулума и коррекции, либо элиминации неправильно свернутых белков [4].

Таким образом, можно предположить, что механизм нейротропного действия афобазола основан, прежде всего, на шаперонной активности Sigma1 рецептора, ведущей к нормализации конформации ГАМК_A-рецептора, увеличению поступления ионов хлора в клетку и устранению проявлений тревоги.

В прямом эксперименте в тестах, моделирующих эмоционально-стрессовое воздействие, доказано, что анксиолитические свойства афобазола зависят от шаперона Sigma1R, поскольку его селективные антагонисты устраняли данный эффект препарата (рис. 1 [5]).

Вновь раскрытый механизм действия афобазола, опосредованный внутриклеточным шапероном Sigma1R, определяет спектральные

фармакотерапевтические характеристики препарата, в которых анксиолитический эффект соответствует бензодиазепинам, но не приводит к седации и миорелаксации [6, 7]. Эксперименты с участием здоровых добровольцев позволили сделать заключение о практической значимости афобазола для экстремальной медицины.

Дипептидное ноотропное средство

В качестве оригинального ноотропного средства Институтом разработан препарат дипептидной структуры – ноопепт. Идея поиска заключалась в дизайне дипептидного прообраза пирacetama, что оказалось удачной находкой, так как активность ноопепта по основному – ноотропному – эффекту оказалась в 1500 выше, чем у пирacetama (Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Skoldinov A.P., Trofimov S.S., Halikas J., Garibova T.L. Biologically active N-acylprolyldipeptides having antiamnesic, antihypoxic effects. Patent 5.439.930 USA. 1995) [8]. Выявленные механизмы действия ноопепта включают повышение содержания NGF и BDNF, холино-позитивные свойства на поведенческом и нейрональном уровне, снижение оксидативного стресса и усиление активности антиоксидантных систем, угнетение стресс-индуцированных киназ pSAPK/JNK и pERK1 и ряд других эффектов [9, 10]. Установлена способность ноопепта увеличивать ДНК-связывающую активность HIF-1 – фактора, индуцированного гипоксией, что, с учетом функциональной значимости генов, регулируемых данным транскрипционным фактором, следует отнести к первичному механизму, обуславливающему выявленные ранее нейробиологические и фармакологические эффекты. Механизм HIF-1

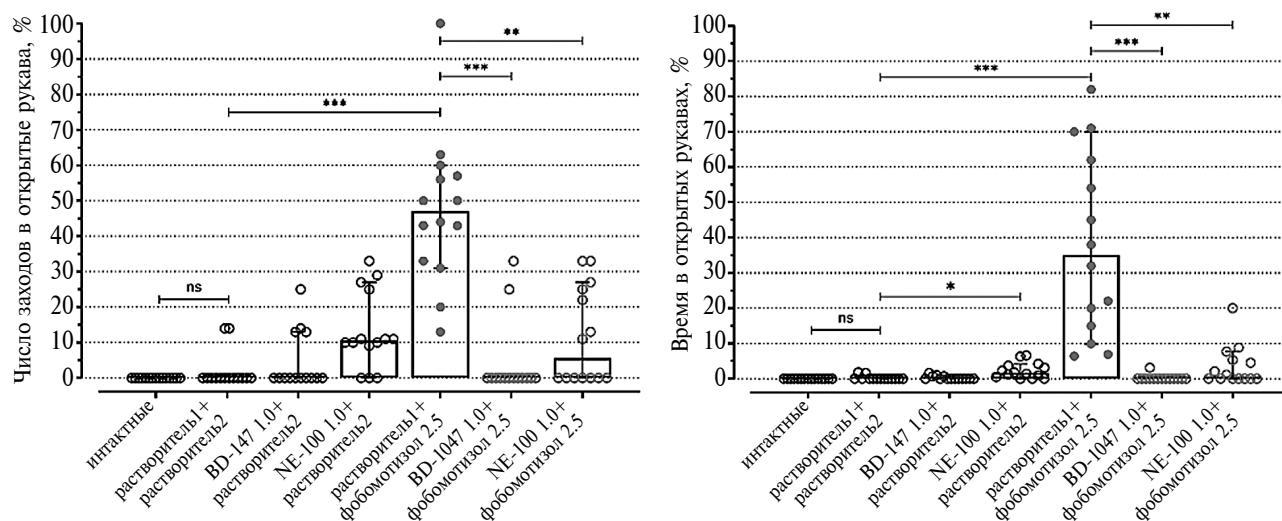


Рис. 1. Анксиолитический эффект афобазола зависит от шаперона Sigma1R (по [5]).

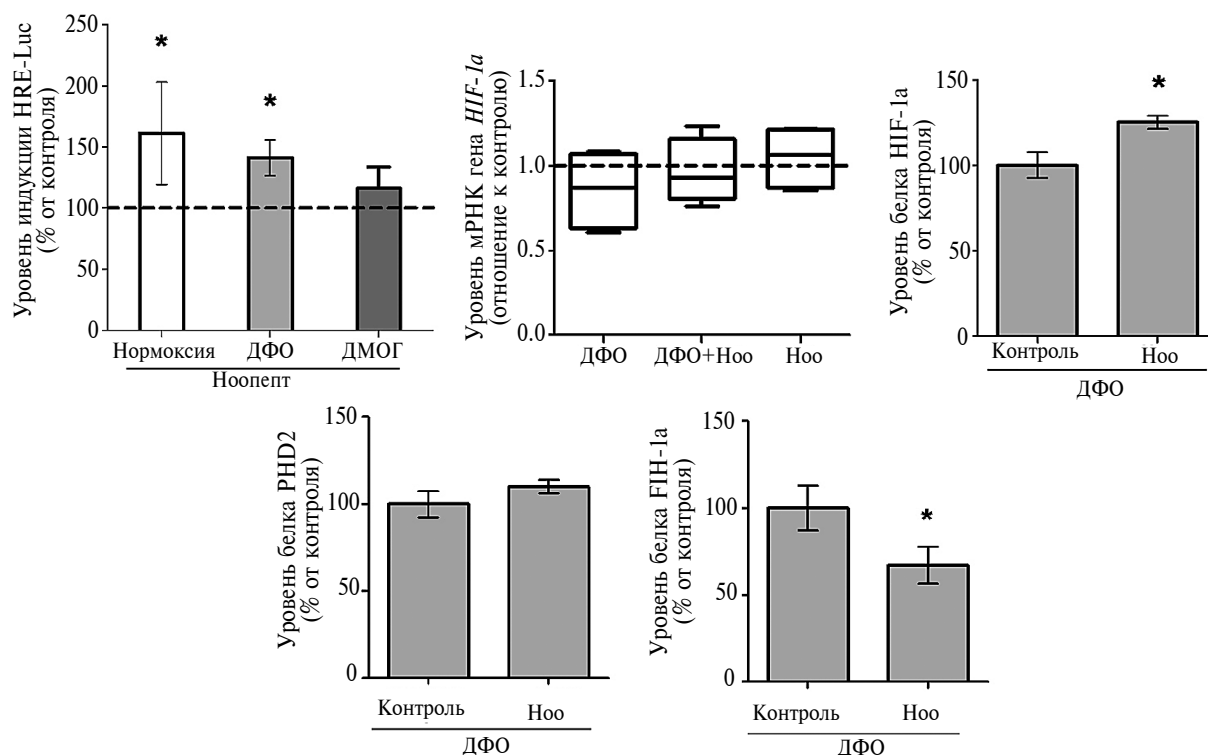


Рис. 2. Механизмы HIF-1 позитивного действия Ноопепта (по [11]).

позитивного действия связан со стабилизацией кислород-чувствительной субъединицы HIF-1α за счет ингибирования фермента пролилгидроксилазы и белка – FIH-1, обеспечивающего регуляцию транскрипционной активности данного фактора (рис. 2 [11]). В аспекте адаптации особенно важно позитивное влияние при гипоксии, являющейся этиологическим фактором деятельности в экстремальных условиях. В ряде исследований на здоровых добровольцах доказано, что ноопепт способствует оптимизации операторской деятельности.

Средства повышения физической и умственной работоспособности

Антиастеническое средство, производное аминадамантана, ладастен первично разрабатывался в качестве психостимулятора, однако по выраженности психостимулирующего действия значительно уступал сиднокарбу (Вальдман А.В., Зайцева Н.М., Климова Н.В. и др. Авторское свидетельство СССР № 860446 "Замещенные N-адамантаны, проявляющие психостимулирующую активность" // Бюллетень изобретений. 1993, № 43-44; Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Фадеева Т.А. и др. Патент СССР 1826906 "Иммуностимулирующее средство бромантан" // Бюллетень изобретений. 1993, № 25).

Новый спектр фармакологических свойств ладастена был раскрыт в фармакогенетических исследованиях, показавших, что ладастен стимулировал спонтанную двигательную активность мышей C57Bl/6 с активным типом поведения, не вызывая подобного эффекта у пассивных мышей линии Balb/C. В тоже время, в эмоционально-негативных условиях в тесте "открытое поле", приподнятом крестообразном лабиринте, психостимулирующий эффект ладастена сохранялся в отношении мышей линии C57Bl/6, тогда как у мышей Balb/C совокупность поведенческих данных демонстрировала анксиолитический эффект [12, 13] (Середенин С.Б., Яркова М.А., Бадыштов Б.А., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Морозов И.С., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Патент Российской Федерации № 2175229. Анксиолитическое средство // Бюллетень изобретений № 30 - 27.10.2001).

Нейрохимическими исследованиями показано, что психостимулирующее действие ладастена обусловлено активацией дофаминергической нейротрансдачи, однако механизм дофаминпозитивного эффекта оставался неясным [14, 15]. Оказалось, что ладастен обладает способностью индуцировать *de novo* синтез тирозингидроксилазы и дофамина в области вентральной покрышки, что подтверждается динамикой уровня дофамина L-ДОФА в прилежащем ядре и совпадает с максимумом проявления поведенческих эффектов ладастена. Такая

же динамика отмечена в гипоталамусе и стриатуме [16]. Таким образом, способность ладастена индуцировать *de novo* биосинтез катехоламинов, детектируемый по накоплению L-ДОФА, определяет, во-первых, длительность эффектов препарата, а, во-вторых, “неистощающий” тип действия ладастена, выгодно отличающий его от амфетамина.

Последующие фармакогеномные исследования выявили в качестве дополнительной мишени ладастена транспортер ГАМК (GAT3) [17], снижение экспрессии которого ведет к ингибированию обратного захвата нейромедиатора, увеличению ГАМК в синаптической щели, что согласуется с показанным ранее нормализующим эффектом ладастена на функциональную активность бензодиазепинового участка ГАМК_A-рецептора и объясняет механизмы анксиолитического действия ладастена [18].

Доказательство увеличения *de novo* синтеза катехоламинов ладастеном позволило обосновать создание комбинированного препарата для экстренного повышения умственной и физической работоспособности в осложненных и экстремальных условиях, сопровождающихся психоэмоциональной нагрузкой. Таким препаратом стал психостимулятор локсидан — комбинация ладастена и мезокарба в низких дозах (Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Козловская М.М., Левина М.Н., Рыбина И.В., Яркова М.А., Пятин Б.М. Психостимулирующее средство / Патент на изобретение RU 2261709 С2, 10.10.2005) [19].

Более выраженное влияние локсидана на физическую работоспособность по сравнению с входящими в его состав действующими веществами, а также длительность эффекта и неистощающий тип действия определяются влиянием на различные этапы дофаминергической нейротрансмиссии. Так, мезокарб увеличивает содержание дофамина в мезолимбических областях мозга, формирующих систему награды, за счет угнетения обратного захвата дофамина, что приводит к истощению его везикулярных запасов в пресинаптических окончаниях (истощающий эффект, характерный для фенилалкиламиновых психостимуляторов, эффект сиднокарба длится, в среднем, 3–4 ч и сопровождается при нагрузках истощением и снижением физической и умственной работоспособности). Ладастен за счет влияния на тирозингидроксилазу способствует *de novo* синтезу нейромедиатора и восполнению депо катехоламинов, опустошенных в результате действия мезокарба, что определяет пролонгацию психостимулирующего действия без выраженного эффекта истощения.

Таким образом, рассмотренная в настоящем обзоре группа препаратов продемонстрировала ряд

преимуществ по сравнению с препаратами амфетаминового, бензодиазепинового ряда.

Низкомолекулярный лиганд TrkB рецепторов с нейропротективной и антидепрессивной активностью

Новый этап в решении задач Института по созданию оригинальных препаратов с анксиолитической, антидепрессивной, нейропротекторной активностью связан с разработкой низкомолекулярных пептидных миметиков нейротрофинов, в частности — мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Дизайн этих молекул основан на аминокислотной последовательности наиболее экспонированных петель нейротрофинов, являющихся природными фармакофорами и опосредующими взаимодействие с соответствующими тирозинкиназными рецепторами [20].

В Отделе химии лекарственных средств Института фармакологии им. В.В. Закусова сконструированы и синтезированы соединения — низкомолекулярные лиганды TrkB, среди которых наиболее активным с точки зрения активации TrkB рецепторов и оптимальности фармакокинетических характеристик оказался миметик 4-й петли BDNF с лабораторным шифром ГСБ-106 (Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Дипептидные миметики нейротрофинов NGF И BDNF / Патент на изобретение RU 2410392 С2, 27.01.2011), спектр фармакологических свойств которого подробно изучен сотрудниками Института [21].

Для малых миметиков эндогенных веществ, разрабатываемых в качестве лекарственных средств, необходимо доказать, что эти соединения способны имитировать клеточные эффекты полноразмерной молекулы и то, что эти эффекты реализуются посредством специфических для данных соединений путей передачи сигнала.

Показано, что в клеточных моделях с дефицитом экзогенной трофической поддержки ГСБ-106 поддерживает выживаемость клеток; активирует TrkB рецептор и ключевые протеинкиназы сигнальных путей, сопряженных с TrkB-рецептором [22].

Важным с точки зрения доказательства имитации клеточных эффектов BDNF ГСБ-106 является то, что соединение инактивирует проапоптотический белок BAD и каспазы 3/7, являющийся ключевым в опосредовании цитопротекторного действия природных нейротрофинов [23], причем данный эффект зависит от активации TrkB рецептора и киназы Akt, непосредственно регулирующей белок BAD [24].

Известно, что патогенез стресс-индуцированных тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств, посттравматических стрессовых

mTOR сигналинга запускается синтез белков, участвующих в формировании дендритных шипиков, синапсов, арборизации дендритного и аксонального дерева [33].

ГСБ-106, как было показано в клеточных моделях, в поведенческих моделях депрессивно-подобного состояния, непосредственно активирует TrkB рецептор и запускает синтез белков, необходимых для поддержания процессов нейропластичности, подтверждая гипотезу о возможности малых миметиков нейротрофинов имитировать эффекты нативного нейротрофина и являться основой для разработки лекарств для широкого круга заболеваний, патогенез которых связан с дефицитом нейротрофинов или нарушениями связанных сигнальных путей.

Следует отметить, что разработки Института по миметикам нейротрофинов запатентованы в РФ, США, КНР, Индии и Евросоюзе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в обзоре, разработанные в Институте лекарственные средства, вследствие воздействия на различные, патогенетически значимые для развития дистресса механизмы и мишени, могут быть использованы для поддержания адаптивных реакций организма, купирования и профилактики стресс-индуцированных состояний и заболеваний, в которых стрессовые реакции являются этиопатогенетическим фактором.

Финансирование работы. Данная работа выполнена в рамках темы государственного задания № FGFG-2022-0001 (ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", г. Москва).

Конфликт интересов. Автор данной работы заявляет, что у нее нет конфликта интересов.

Благодарности. Автор выражает благодарность к.б.н. Л.Ф. Зайнуллиной за помощь в подготовке иллюстративного материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестн. Росс. Акад. Мед. наук. 1998. № 11. С. 3.
2. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72. № 1. С. 3.
3. Su T.P., Su T.C., Nakamura Y., Tsai S.Y. The Sigma-1 receptor as a pluripotent modulator in living systems // Trends Pharmacol. Sci. 2016. V. 37. № 4. P. 262.
4. Pobre K.F.R., Poet G.J., Hendershot L.M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends // J. Biol. Chem. 2019. V. 294. № 6. P. 2098.
5. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Tsypysheva I.P. et al. Involvement of chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 11. P. 5455.
6. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол // Эксп. и клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 2. С. 15.
7. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 4. С. 35.
8. Гудашева Т.А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 9. С. 2012.
9. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт // Эксп. и клин. фармакол. 2002. Т. 65. № 5. С. 66.
10. Островская Р.У., Гудашева Т.А. Дипептидный препарат Ноопепт: дизайн, фармакологические свойства и механизм действия // Эксп. и клин. фармакол. 2021. Т. 84. № 2. С. 41.
11. Зайнуллина Л.Ф., Иванова Т.В., Садовников С.В. и др. Ноотропное средство ноопепт активирует транскрипционный фактор HIF-1 // Доклады Российской академии наук. 2020. Т. 494. № 1. С. 527.
12. Середенин С.Б., Мирamedова А.Г. Анализ спектра фармакологических свойств бромантана // Бюл. эксп. биол. мед. 1999. № 11. С. 529.
13. Середенин С.Б., Мирamedова А.Г., Козловская М.М. Влияние бромантана на поведение инбредных линий мышей с различными фенотипами эмоционально-стрессовой реакции // Эксп. и клин. фармакол. 1999. Т. 62. № 3. С. 3.
14. Мирошниченко И.И., Кудрин В.С., Сергеева С.А. и др. Влияние бромантана на дофамин- и серотонинергическую систему головного мозга крыс // Эксп. и клин. фармакол. 1995. Т. 58. № 4. С. 8.
15. Грехова Т.В., Гайнетдинов Р.Р., Сотникова Т.Д. и др. Эффект нового иммуностимулятора с психостимулирующим действием бромантана на высвобождение и метаболизм дофамина в дорсальном стриатуме свободноподвижных крыс: микродиагностическое исследование // Бюл. эксп. биол. мед. 1995. № 3. С. 302.
16. Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б. Ладастен индуцирует экспрессию генов, регулирующих биосинтез дофамина в различных структурах

- мозга крыс // Эксп. и клин. фармакол. 2004. Т. 67. № 4. С. 7.
17. Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Вахитов В.А., Середенин С.Б. Анализ изменений экспрессии генов в головном мозге крыс после однократного воздействия производного 2-аминоадамантана с использованием кДНК макрочипов // Молекуляр. Биология. 2005. Т. 39. № 2. С. 276.
 18. Яркова М.А., Воронин М.В., Середенин С.Б. Изучение механизма действия ладастена // Эксп. и клин. фармакол. 2005. Т. 68. № 3. С. 3.
 19. Ченур С.В., Фатеев И.В., Шустов Е.Б. и др. Локсидан – психостимулятор нового поколения // Эксп. и клин. фармакол. 2021. Т. 84. № 2. С. 84.
 20. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В. и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38. № 3. С. 280.
 21. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: design and pharmacological properties // Med. Res. Rev. 2020. V. 41. № 5. P. 2746.
 22. Зайнуллина Л.Ф., Гудашева Т.А., Вахитова Ю.В., Середенин С.Б. Низкомолекулярное соединение ГСБ-106 имитирует клеточные эффекты BDNF в условиях сывороточной депривации // Доклады Академии наук. 2019. Т. 489. № 5. С. 82.
 23. Brunet A., Datta S.R., Greenberg M.E. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway // Curr. Opin. Neurobiol. 2001. V. 11. № 3. P. 297.
 24. Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Lusta A.Y. et al. Dimeric mimetic of BDNF loop 4 promotes survival of serum-deprived cell through TrkB-dependent apoptosis suppression // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 7781.
 25. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders // Biol. Psychiatry. 2006. V. 59. № 12. P. 1116.
 26. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // Acta Naturae. 2013. Т. 5. № 4. С. 116.
 27. Поварнина П.Ю., Гарибова Т.Л., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора обладает свойствами антидепрессанта при пероральном введении // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 3. С. 88.
 28. Gudasheva T.A., Tallero A.V., Mezhlumyan A.G. et al. Low-molecular weight BDNF mimetic, dimeric dipeptide GSB-106, reverses depressive symptoms in mouse chronic social defeat stress // Biomolecules. 2021. V. 11. № 2. P. 252.
 29. Tallero A.V., Mezhlumyan A.G., Yarkova M.A. и др. Эффекты оригинальных соединений ГСБ-106, ГМЛ-3 и ГЗК-111 на экспериментальной модели ангедонии, индуцированной липополисахаридом // Хим. Фарм. Журн. 2021. Т. 55. № 2. С. 3.
 30. Vakhitova Y.V., Kalinina T.S., Zainullina L.F. et al. Analysis of antidepressant-like effects and action mechanisms of GSB-106, a small molecule, affecting the TrkB signaling // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 24. P. 13381.
 31. Saarelainen T., Hendolin P., Lucas G. et al. Activation of the trkb neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 1. P. 349.
 32. Rantamäki T., Hendolin P., Kankaanpää A. et al. Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-cgamma signaling pathways in mouse brain // Neuropsychopharmacology. 2007. V. 32. № 10. P. 2152.
 33. Castrén E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action // Biol. Psychiatry. 2021. V. 90. № 2. P. 128.

REFERENCES

1. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. et al. Pharmacogenetic concept of anxiolytic effect // Ann. Russ. Acad. Med. Sci. 1998. № 11. P. 3.
2. Seredenin S.B., Voronin M.V. [Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect] // Eksp. Klin. Farmakol. 2009. V. 72. № 1. P. 3.
3. Su T.P., Su T.C., Nakamura Y., Tsai S.Y. The Sigma-1 receptor as a pluripotent modulator in living systems // Trends Pharmacol. Sci. 2016. V. 37. № 4. P. 262.
4. Pobre K.F.R., Poet G.J., Hendershot L.M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends // J. Biol. Chem. 2019. V. 294. № 6. P. 2098.
5. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Tsypysheva I.P. et al. Involvement of chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 11. P. 5455.
6. Neznamov G.G., Sinyukov S.A., Chumakov D.V. et al. [The results of the clinical trial of the selective anxiolytic drug afobazole] // Eksp. Klin. Farmakol. 2001. V. 64. № 2. P. 15.
7. Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Chumakov D.V., Mametova L.E. [Aphobazol - new selective anxiolytic drug] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2005. V. 105. № 4. P. 35.

8. *Gudasheva T.A.* Theoretical grounds and technologies for dipeptide drug development // Russ. Chem. Bull. 2015. V. 64. № 9. P. 2012.
9. *Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B.* [The original novel nootropic and neuroprotective agent noopept] // Eksp. Klin. Farmakol. 2002. V. 65. № 5. P. 66.
10. *Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A.* [Dipeptide drug noopept: design, pharmacological properties and mechanism of action] // Eksp. Klin. Farmakol. 2021. V. 84. № 2. P. 41.
11. *Zainullina L.F., Ivanova T.V., Sadovnikov S.V. et al.* Cognitive enhancer noopept activates transcription factor HIF-1 // Dokl. Biochem. Biophys. 2020. V. 494. № 1. P. 256.
12. *Seredenin S.B., Miramedova A.G.* Analysis of bromantane pharmacological spectrum // Bull. Exp. Biol. Med. 1999. V. 128. № 5. P. 1116.
13. *Seredenin S.B., Miramedova A.G., Kozlovskaya M.M.* [The influence of bromantane on the behavior of inbred strains of mice with different phenotypes of emotional stress response] // Eksp. Klin. Farmakol. 1999. V. 62. № 3. P. 3.
14. *Miroshnichenko I.I., Kudrin V.S., Sergeeva S.A. et al.* [The effect of bromantane on the dopamine and serotonergic system of the brain of rats] // Eksp. Klin. Farmakol. 1995. V. 58. № 4. P. 8.
15. *Grekhova T.V., Gainetdinov R.R., Sotnikova T.D. et al.* Effect of bromantane, a new immunostimulating agent with psychostimulating activity, on the release and metabolism of dopamine in the striatum of freely moving rats. a microdialysis study // Bull. Exp. Biol. Med. 1995. V. 119. № 3. P. 294.
16. *Vakhitova Iu.V., Iamidanov R.S., Seredenin S.B.* [Ladasten induces the expression of genes regulating dopamine biosynthesis in various structures of rat brain] // Eksp. Klin. Farmakol. 2004. V. 67. № 4. P. 7.
17. *Vakhitova Yu.V., Yamidanov R.S., Vakhitov V.A., Seredenin S.B.* cDNA macroarray analysis of gene expression changes in rat brain after a single administration of a 2-aminoadamantane derivative // Mol. Biol. 2005. V. 39. № 2. P. 244.
18. *Iarkova M.A., Voronin M.V., Seredenin S.B.* [Studying the mechanisms of ladasten action] // Eksp. Klin. Farmakol. 2005. V. 68. № 3. P. 3.
19. *Chepur S.V., Fateev I.V., Shustov E.B. et al.* [Loxidan: psychostimulant of new generation] // Eksp. Klin. Farmakol. 2021. V. 84. № 2. P. 84.
20. *Gudasheva T.A., Tarasiuk A.V., Pomogaibo S.V. et al.* Design and synthesis of dipeptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor // Russ. J. Bioorg. Chem. 2012. V. 38. № 3. P. 280.
21. *Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B.* Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: design and pharmacological properties // Med. Res. Rev. 2020. V. 41. № 5. P. 2746.
22. *Zainullina L.F., Gudasheva T.A., Vakhitova Y.V., Seredenin S.B.* Low-molecular-weight compound GSB-106 mimics the cellular effects of BDNF after serum deprivation // Dokl. Biochem. Biophys. 2019. V. 489. № 1. P. 396.
23. *Brunet A., Datta S.R., Greenberg M.E.* Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway // Curr. Opin. Neurobiol. 2001. V. 11. № 3. P. 297.
24. *Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Lusta A.Y. et al.* Dimeric mimetic of BDNF loop 4 promotes survival of serum-deprived cell through TrkB-dependent apoptosis suppression // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 7781.
25. *Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders // Biol. Psychiatry. 2006. V. 59. № 12. P. 1116.
26. *Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A. et al.* Antidepressant effect of dimeric dipeptide GSB-106, an original low-molecular weight mimetic of BDNF // Acta Naturae. 2013. V. 5. № 4. P. 105.
27. *Povarnina P.Yu., Garibova T.L., Gudasheva T.A., Seredenin S.B.* Antidepressant effect of an orally administered dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor // Acta Naturae. 2018. V. 10. № 3. P. 81.
28. *Gudasheva T.A., Tallerova A.V., Mezhlumyan A.G. et al.* Low-molecular weight BDNF mimetic, dimeric dipeptide GSB-106, reverses depressive symptoms in mouse chronic social defeat stress // Biomolecules. 2021. V. 11. № 2. P. 252.
29. *Tallerova A.V., Mezhlumyan A.G., Yarkova M.A. et al.* Effects of original compounds GSB-106, GML-3, and GZK-111 in an experimental lipopolysaccharide-induced anhedonia model // Pharm. Chem. J. 2021. V. 55. № 2. P. 101.
30. *Vakhitova Y.V., Kalinina T.S., Zainullina L.F. et al.* Analysis of antidepressant-like effects and action mechanisms of GSB-106, a small molecule, affecting the TrkB signaling // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 24. P. 13381.
31. *Saarelainen T., Hendolin P., Lucas G. et al.* Activation of the trkb neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 1. P. 349.
32. *Rantamäki T., Hendolin P., Kankaanpää A. et al.* Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-cgamma signaling pathways in mouse brain // Neuropsychopharmacology. 2007. V. 32. № 10. P. 2152.

33. *Castrén E., Monteggia L.M.* Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action // *Biol. Psychiatry*. 2021. V. 90. № 2. P. 128.

Pharmacodynamics of Drugs Adaptation to Activity in Extreme Conditions

Yu. V. Vakhitova*

Federal Research Center for Innovative and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

**E-mail: juvv73@gmail.com*

A decrease in a person's physical and mental performance, which occurs during activity in complicated conditions, under extreme influences, determines the advisability of using drugs aimed at pathogenetically significant mechanisms and targets for the development of distress as means of pharmacological support for adaptation processes. V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology, over the course of many years, has accumulated significant experience in performing research and applied developments in order to improve the arsenal of medicines necessary for adaptation that are superior in effectiveness to existing ones. The review presents the developments of the original anxiolytic Afobazole, the nootropic drug Noopept, the antiasthenic drug Ladasten, and the drug Loxidan, an emergency means of increasing physical performance. Information is provided on the results of new exploratory pharmacological studies for the treatment of anxiety disorders, depression, post-traumatic stress disorders, aimed at regulating the central mechanisms that determine the development of distress and emerging pathologies.

Keywords: adverse environmental factors, anxiolytics, nootropics, BDNF, GABAA receptor, neurotrophin mimetics, tyrosine hydroxylase.