

ISSN 0131-1646

Том 49, Номер 2

Март - Апрель 2023



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 49, номер 2, 2023

Март–Апрель

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

- Поиск функциональных маркеров включения гиппокампа в патологический процесс
Г. Н. Болдырева, А. Ю. Кулева, Е. В. Шарова, М. В. Галкин, Е. Л. Машеров, О. А. Кроткова 5
- Нейрофизиологические показатели у пациентов после коронарного шунтирования в зависимости от успеха реабилитации с применением метода двойных задач
Д. С. Куприянова, И. В. Тарасова, О. А. Трубникова, А. С. Соснина, И. Н. Кухарева, И. Д. Сырова, О. Л. Барбараш 18
- Изменение функций и архитектуры скелетной мышцы у человека под влиянием 21-суточной разгрузки двигательного аппарата без физической тренировки
Ю. А. Коряк, Т. Б. Кукоба, Д. Р. Бабич 27
- Восьминедельная аэробная тренировка активирует биогенез внеклеточного матрикса в скелетной мышце человека
Е. М. Леднев, Е. А. Лысенко, В. Г. Згода, Г. Р. Газизова, Е. И. Шагимарданова, П. А. Махновский, О. Л. Виноградова, В. Э. Дубров, Д. В. Попов 44
- Влияние моделируемых гипомагнитных условий на некоторые физиологические показатели при 8-часовой экспозиции. Эксперимент “Арфа-19”
В. Ю. Куканов, А. Л. Васин, А. В. Демин, Д. В. Счастливецова, Ю. А. Бубеев, А. В. Суворов, Ю. А. Попова, Е. С. Лучицкая, А. Р. Ниязов, А. В. Поляков, С. О. Федяй, В. В. Кириченко, Р. Н. Зарипов, Р. Р. Гимадиев, А. Г. Кочетов, Е. Э. Сигалева, О. Б. Пасекова, О. В. Попова, В. Б. Русанов, О. И. Орлов 54
- Особенности влияния вегетативной нервной системы на регуляторно-метаболические параметры лимфоцитов у здоровых детей и у детей с особыми возможностями здоровья
О. В. Смирнова, Е. С. Овчаренко, Э. В. Каспаров, В. В. Фефелова 65
- Сравнительное определение иммуно-биохимических показателей у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями
М. А. Мягкова, С. Н. Петроченко, З. В. Боброва 74
- ## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
- Корреляционные связи дегидроэпиандростерон-сульфата с тестостероном, тиреоидными гормонами, инсулином и кортизолом у коренных и пришлых жителей Ямало-Ненецкого автономного округа
Л. М. Поляков, А. А. Розуменко, Г. С. Русских, О. Н. Потеряева 81
- ## ОБЗОРЫ
- Когнитивные функции мозга: обзор исследований в невесомости
М. И. Липшиц, Ю. С. Левик 86
- Интеграция вестибулярного, зрительного и проприоцептивного входов в коре головного мозга при управлении движениями
А. М. Бадакwa, Н. В. Миллер, Л. Н. Зобова 99

Механика левого желудочка у детей, рожденных недоношенными <i>Е. Н. Павлюкова, М. В. Колосова, Г. В. Неклюдова, Р. С. Карпов</i>	108
Индивидуальный образ жизни и мужская фертильность <i>Л. В. Осадчук, А. В. Осадчук</i>	123

CONTENTS

Vol. 49, No. 2, 2023

March–April

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

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

- Search for Functional Markers of the Hippocampus Including
in the Pathological Process
- G. N. Boldyreva, A. Yu. Kuleva, E. V. Sharova, M. V. Galkin,
E. L. Masherov, O. A. Krotkova* 5
- Neurophysiological Parameters in Patients after Coronary Bypass Grafting Depending
on the Success of Rehabilitation Using the Dual Task Method
- D. S. Kupriyanova, I. V. Tarasova, O. A. Trubnikova, A. S. Sosnina, I. N. Kukhareva,
I. D. Syrova, O. L. Barbarash* 18
- Dynamics of Changes in Muscle Architecture, Force, Strength-Velocity Properties
of the Muscles of Lower Limbs in Humans under the Influence
of a Three Week Unloading
- Yu. A. Koryak, T. B. Kukoba, D. R. Babich* 27
- Eight-Week Aerobic Training Activates Extracellular Matrix Biogenesis
in Human Skeletal Muscle
- E. M. Lednev, E. A. Lysenko, V. G. Zgoda, G. R. Gazizova, E. I. Shagimardanova,
P. A. Makhnovskii, O. L. Vinogradova, V. E. Dubrov, D. V. Popov* 44
- Effect of Simulated Hypomagnetic Conditions on Some Physiological Parameters
at 8-Hour Exposure. Experiment “Arfa–19”
- V. Yu. Kukanov, A. L. Vasin, A. V. Demin, D. V. Schastlivtseva, Yu. A. Bubeev, A. V. Suvorov,
J. A. Popova, E. S. Luchitskaya, A. R. Niiazov, A. V. Polyakov, S. O. Fedyay,
V. V. Kirichenko, R. N. Zaripov, R. R. Gimadiev, A. G. Kochetov, E. E. Sigaleva,
O. B. Pasekova, O. V. Popova, V. B. Rusanov, O. I. Orlov* 54
- Features of the Influence of the Autonomic Nervous System on the Regulatory
and Metabolic Parameters of Lymphocytes in Healthy Children and Children
with Special Health Abilities
- O. V. Smirnova, E. S. Ovcharenko, E. V. Kasparov, V. V. Fefelov* 65
- Comparative Determination of Immuno-Biochemical Indicators in Patients
with Cardiovascular Diseases
- M. A. Myagkova, S. N. Petrochenko, Z. V. Bobrova* 74

BRIEF COMMUNICATIONS

- Relationship between Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Testosterone, Thyroid Hormones,
Insulin and Cortisol in Indigenous Men and Women among Representatives
of the Indigenous and Newcomer Population of the Yamalo–Nenets
Autonomous Okrug
- L. M. Polyakov, A. A. Rozumenko, G. S. Russkikh, O. N. Poteryaeva* 81

REVIEWS

- Cognitive Functions of the Brain: a Review of Research in Weightlessness
- M. I. Lipshits, Yu. S. Levik* 86
- Integration of Vestibular, Visual and Proprioceptive Inputs in the Cerebral Cortex
during Movement Control
- A. M. Badakva, N. V. Miller, L. N. Zobova* 99

Mechanics of the Left Ventricle in Children Born Prematurely

E. N. Pavlyukova, M. V. Kolosova, G. V. Neklyudova, R. S. Karpov

108

Individual Lifestyle and Male Fertility

L. V. Osadchuk, A. V. Osadchuk

123

УДК 612.821

ПОИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ВКЛЮЧЕНИЯ ГИППОКАМПА В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

© 2023 г. **Г. Н. Болдырева¹**, А. Ю. Кулева¹, Е. В. Шарова¹ *, М. В. Галкин², Е. Л. Машеров², О. А. Кроткова²

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

²ФГАУ Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: esharova@nsi.ru

Поступила в редакцию 28.05.2022 г.

После доработки 22.09.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Изучали особенности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и протекания зрительного запоминания у 27 пациентов с внеозговой опухолью медиобазальных отделов правого и левого полушарий. По данным нейровизуализации (магнитно-резонансная томография – МРТ) и морфометрии оценивали степень вовлечения в патологический процесс гиппокамп (ГП). К числу ЭЭГ-маркеров компримирующего воздействия опухоли на ГП была отнесена преимущественная сконцентрированность ирритативно-эпилептиформных знаков в пораженном полушарии, а также наличие эпизодов атипичного α -ритма в зоне проекции опухоли. Найдены признаки неидентичного включения в патологический процесс правого и левого ГП в виде преобладания по всей группе в целом ирритативных знаков в левом полушарии. Эквивалентные дипольные источники (ЭДИ) атипичного α -ритма в большей степени приурочены к гиппокамповым структурам, по сравнению с ирритативными паттернами ЭЭГ. Нейропсихологическое тестирование зрительного запоминания не выявило значимых нарушений мнестических процессов на данном этапе заболевания.

Ключевые слова: гиппокамп, ЭЭГ, МРТ, морфометрия, локализация эквивалентных дипольных источников, нейропсихологическое тестирование.

DOI: 10.31857/S0131164622700217, **EDN:** MNQDVU

Уточнение особенностей участия разных церебральных структур в формировании механизмов работы поврежденного мозга человека является важной проблемой клинической нейрофизиологии и нейропсихологии. Особую актуальность эта проблема приобретает, в частности, при анализе реорганизации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в случаях поражения подкорковых и базальных структур мозга, когда интерпретация изменений ЭЭГ вызывает наибольшие трудности. Среди опухолей глубинных отделов мозга бесспорный интерес представляет анализ реорганизации ЭЭГ при включении в патологический процесс структур лимбической системы, в частности гиппокамп (ГП).

Это обусловлено тем, что ГП принимает участие в обеспечении управляющих функций [1, 2], эмоциональных реакций [3, 4], а также в поддержании пространственных [5, 6] и мнестических процессов [7–10]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к разграничению функций левого и правого ГП, при этом левый ГП связыва-

ют с вербально опосредованной эпизодической памятью [11], тогда как правый – с обработкой зрительно-пространственной информации [12].

Важно отметить, что основная часть данных об ЭЭГ-коррелятах дисфункции ГП у человека была получена в рамках клинко-электрофизиологических исследований височной эпилепсии [13–17]. При этом основной акцент авторы делают на анализе эпилептиформных знаков, а при оценке ритмических составляющих ЭЭГ – на их реактивные перестройки при когнитивных пробах.

Моделью для изучения роли гиппокамповых структур в формировании рисунка ЭЭГ может служить исследование пациентов с внеозговой, медленно растущей доброкачественной опухолью (менингиомой), расположенной в непосредственной близости к медиобазальным отделам височной доли. Эти опухоли могли сопровождаться разной степенью компримирующего воздействия на ГП. Пациенты поступали в НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (г. Москва)

для прохождения стереотаксической радиотерапии (РТ) с целью предотвращения дальнейшего роста опухоли. В литературе имеются сведения о том, что ГП может вынужденно получать дозу, сопоставимую с дозой в опухоли в результате проводимой РТ [18]. Кроме того, есть указания на то, что проводимая РТ может приводить к частичному нарушению функций памяти [19, 20]. В связи с этим, проведение ЭЭГ-исследования и нейропсихологического тестирования (НТ) у данной категории пациентов может быть перспективным в поиске ЭЭГ-маркеров дисфункции ГП и уточнении его включенности в организацию мнестической деятельности человека.

Можно полагать, что привлечение современных возможностей нейровизуализации, позволяющей определить степень структурной детерминированности разных паттернов электрической активности мозга, а также определение зон их генерации, может быть перспективным в поисках функциональных маркеров включения ГП в патологический процесс.

Цель работы заключалась в выявлении особенностей реорганизации ЭЭГ и протекания процессов зрительного запоминания у пациентов с внеозговой опухолью медиобазальных отделов мозга, с акцентом на включение в патологический процесс гиппокампальных структур правого или левого полушария.

МЕТОДИКА

Основную группу наблюдения составляли 27 пациентов с менингиомами медиобазальных отделов мозга. У 12 пациентов (средний возраст 50 ± 10 лет; 10 женщин) опухоль локализовалась справа, у 15 пациентов (средний возраст 53 ± 10 лет; 13 женщин) – слева. Для морфологического контроля использовали данные нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ) 1.5 Т, томограф *GE Healthcare*, США), полученные в отделении радиохирургии и радиотерапии НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (г. Москва). Для морфометрической оценки опухоли и ГП проводил их оконтуривание в системе дозиметрического планирования *iPlan (BrainLab, Германия)*.

ЭЭГ регистрировали в состоянии покоя с закрытыми глазами на 18-канальном электроэнцефалографе на базе программно-вычислительного комплекса Нейрокартограф (МБН, Россия). Электроды располагали по Международной схеме 10–20%. Проводили визуальный анализ паттернов ЭЭГ: определяли и формализовали особенности выраженности α -ритма (его пространственное распределение, амплитуду, симметричность проявления) и ирритативно-эпилептиформных знаков, а также определяли частоту их повторения на отрезке ЭЭГ. Для сопоставления распределения

отдельных патологических паттернов ЭЭГ между группами пациентов использовали критерий χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона.

У 6 пациентов с наиболее выраженными патологическими паттернами ЭЭГ проводили трехмерную локализацию эквивалентных дипольных источников (ЭДИ) с использованием программы *BrainLoc*, алгоритм которой был описан ранее [21].

Для определения ЭДИ атипичных форм α -ритма использовали фильтрованные ЭЭГ-реализации в соответствующем частотном диапазоне. Для определения ЭДИ эпилептической активности выбирали сечения на ЭЭГ, соответственно проявлению максимально выраженных эпилептиформных колебаний. Применяли однодипольную модель локализации источников. Достоверность результатов оценивали, исходя из величины коэффициента дипольности (КД); учитывали ЭДИ с $КД > 0.93$. Результаты представляли точками на 8 срезах изображений мозга, в соответствии с анатомическим атласом *Y. Gambarelli et al.* [22]. При сопоставлении индивидуальных МРТ-данных пациента с результатами локализации ЭДИ использовали серии изображений формата *.jpg*, содержащие подряд идущие с одинаковым шагом срезы изображений головного мозга (толщиной 1.1 мм) аксиальной ориентации.

У всех 27 пациентов было проведено НТ зрительного запоминания, которое осуществляли по оригинальной методике Айтрекер-Внимание-Память (АВП) [23]. Последовательно предъявляли 5 стимулов, состоящих из трех расположенных в ряд цветных картинок. Через 10 мин проводили процедуру свободного воспроизведения (“СВ”): требовали вспомнить и назвать ранее предъявляемые картинки. Еще через 20 мин выполняли процедуру узнавания (“У”): участникам предъявляли набор из 30 картинок, в который входили идентичные исходным, несколько видоизмененные и совершенно новые стимулы, среди которых требовали опознать исходные оригинальные изображения. Все ответы протоколировали и в % определяли количество ошибок от максимально возможного по каждому заданию. Группу контроля при НТ составил 21 здоровый испытуемый-правша (средний возраст 34 ± 19.1 ; 17 женщин).

Статистический анализ полученных данных проводили на базе пакета программы *IBM SPSS Statistics Ver.21*, с использованием непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, различия признавали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей реорганизации ЭЭГ у пациентов проводился с учетом данных МРТ, характеризующих отношение опухоли к правому и

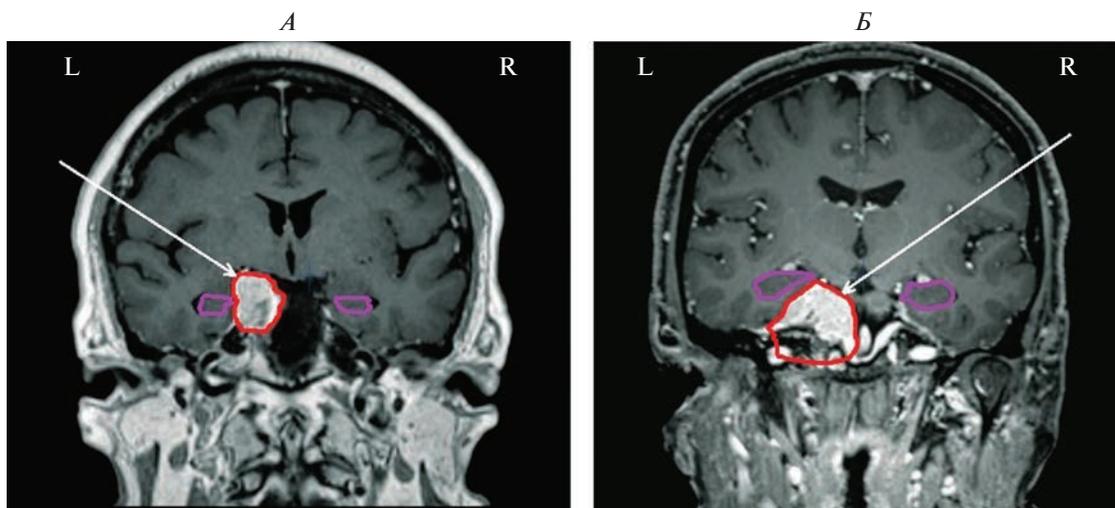


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) во фронтальной проекции, демонстрирующей степень компримирующего воздействия опухоли на гиппокамп (ГП).
 А – без воздействия опухоли на ГП (пациент 3.); В – с воздействием опухоли на ГП (пациент М.); стрелкой показана опухоль.
 L – левое, R – правое полушарие.

левому ГП. Согласно этим данным, пациенты были разделены на две группы: в 17 случаях опухоль оказывала компримирующий эффект на ГП (правостороннее поражение – $n = 7$, левостороннее – $n = 10$), у 10 пациентов эта структура не подвергалась компрессии со стороны опухоли. На рис. 1 приводятся МРТ снимки мозга двух пациентов с поражением медиобазальных отделов мозга с оконтуриванием опухоли и ГП, позволяющим наглядно представить их соотношения. В случае отсутствия признаков воздействия опухоли на ГП (рис. 1, А) видно, что оба ГП расположены симметрично относительно средней линии; в случае компримирующего воздействия опухоли на ГП (рис. 1, В), ГП на стороне опухоли смещен вверх и кнаружи.

Проведенная с использованием оконтуривания опухоли и ГП морфометрическая оценка не выявила статистически значимых различий их объемов в исследуемых группах пациентов с правой и левосторонней локализацией опухоли (табл. 1).

Изменения ЭЭГ пациентов с латерализованным внемозговым опухолевым поражением медиобазальных отделов височной доли отличались

неоднородностью и носили преимущественно диффузный характер. Очаговые медленные волны и фокальные эпилептиформные проявления не выявлялись, что было обусловлено небольшими размерами менингиом. На основании визуального анализа паттерна ЭЭГ были выделены наиболее характерные патологические паттерны изменений, которые проявлялись изолированно или сочетались в разных комбинациях.

У 33% пациентов изменения ЭЭГ характеризовались снижением уровня электрической активности с доминированием во всех отделах коры частых колебаний β -диапазона синхронизированного типа. Эти ирритативные признаки проявлялись без межполушарных различий и сочетались с полной или частичной редукцией α -ритма. Хотя частота встречаемости измененных по ирритативному типу ЭЭГ строго не коррелировала с фактором наличия или отсутствия компримирующего воздействия опухоли на ГП, однако несколько выше она отмечалась у пациентов с наличием такого влияния по данным морфометрии (47% в группе с воздействием опухоли на ГП, 30% – в группе без воздействия).

Таблица 1. Морфометрические данные, полученные при оконтуривании опухоли и гиппокампа (ГП) в системе дозиметрического планирования *iPlan*

Морфометрические показатели	Пациенты с правосторонним поражением ($n = 12$)	Пациенты с левосторонним поражением ($n = 15$)
Объем опухоли, см ³	21.75 ± 9.60	25.98 ± 11.94
Объем ГП на стороне поражения, см ³	3.43 ± 0.38	3.13 ± 0.39
Объем контралатерального, “здорового” ГП, см ³	3.33 ± 0.44	3.13 ± 0.36



Рис. 2. Разные варианты локализации эпилептиформных знаков в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при поражении мезобазальных отделов мозга.

А – эпилептиформные знаки в пораженном полушарии (пациент Он-ко с воздействием опухоли на левый гиппокамп (ГП)); *Б* – эпилептиформные знаки в “здоровом” полушарии (пациент Т-ва с левосторонним поражением без компримирующего воздействия опухоли на ГП).

Характерным признаком реорганизации ЭЭГ у пациентов являлось наличие ирритативно-эпилептиформных знаков в виде острых волн (одиночных или групповых), превосходящих по амплитуде уровень фоновой активности; негрубых единичных пик-волновых комплексов; пароксизмальных вспышек экзальтированных α -волн. Эти феномены, отмечавшиеся в 82% случаев, были выражены диффузно, проявляясь с переменным преобладанием сторон, или с устойчивой межполушарной асимметрией, чаще с превалированием на стороне опухоли. Последний вариант продемонстрирован на рис. 2, *А*. Было установлено, что частота указанных выше эпилептиформных знаков в пораженном полушарии была статистически выше ($p < 0.05$) в группе пациентов с воздействием опухоли на ГП, чем у пациентов с отсутствием этого воздействия (53 и 10% соответственно), что указывало на причастность гиппокампальных структур к генерации ирритативно-эпилептиформных знаков на ЭЭГ (табл. 2).

Вариант межполушарной асимметрии в форме преобладания ирритативно-эпилептиформных знаков не на стороне опухоли, а в противоположном полушарии, отмечался преимущественно у пациентов с отсутствием компримирующего воздействия опухоли на ГП (рис. 2, *Б*). При наличии гиппокампального фактора преобладание указанных феноменов в интактном полушарии чаще отмечалось при правосторонней локализации опухоли, отражая неидентичность включения правого и левого ГП в генерацию эпилептиформных знаков ЭЭГ. Эти особенности проявления межполушарной асимметрии обеспечивали по всей группе пациентов в целом тенденцию преобладания случаев наличия эпилептиформных знаков в левой гемисфере, по сравнению с правой (60 и 43%, соответственно, табл. 2).

Наряду с ирритативно-эпилептиформными знаками, характерной формой реорганизации ЭЭГ, отмечавшейся в 71% случаев, было нарушение пространственной организации α -ритма. Чаще это выражалось в его генерализации по коре, или

Таблица 2. Частота встречаемости патологических паттернов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при вовлечении в патологический процесс гиппокампальных структур

Группы пациентов	Снижение уровня эл. активности	Выраженность эпилептиформных феноменов			Атипичные формы α -активности	
		переменное преобладание сторон	преобладание в больном полушарии	преобладание в здоровом полушарии	“диэнцефальный” α -ритм	“гиппокампальный” α -ритм
Группа без механического воздействия опухоли на гиппокамп (ГП), $n = 10$	30%	20%	10%	60%	30%	10%*
Группа с механическим воздействием опухоли на ГП, $n = 17$	47%	12%*	53%*	12%*	41%	41%*
Группа с механическим воздействием опухоли на правый ГП, $n = 7$	57%	15%	43%	15%	29%	29%
Группа с механическим воздействием опухоли на левый ГП, $n = 10$	40%	10%	60%	10%	50%	50%

Примечание: * – $p < 0.05$ по критерию χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона.

в перемещении фокуса α -активности из задних в передние корковые зоны. Подобные формы нарушения топографии α -ритма носили эпизодический характер, проявлялись билатерально или с большей выраженностью на стороне расположения опухоли (рис. 3, А).

Как показали ранее проведенные нами исследования, подобный тип нарушения пространственной организации α -ритма, был характерен для поражения таламо-гипоталамических структур мозга, что позволило условно обозначить его как “диэнцефальный” α -ритм [24]. Измененный по “диэнцефальному” типу α -ритм отмечался у пациентов обеих групп, без статистически значимых различий частоты встречаемости при наличии и отсутствии компрессии ГП со стороны опухоли (табл. 2).

Другой, более редкой (29% от общей выборки) формой изменения топографии α -ритма у пациентов было наличие эпизодов увеличения его амплитуды в пораженном полушарии, в зоне проекции опухоли, в центрально-височной области (рис. 3, Б). Важно подчеркнуть, что усиление α -ритма в зоне проекции опухоли (отмечено сплошной линией) сочеталось с редукцией α -активности в задних отделах пораженного полушария (отмечено пунктиром). Это свидетельствует о независимом характере происхождения этой атипичной формы α -активности от затылочного α -ритма.

В ранее проведенных нами исследованиях было обнаружено, что подобный тип изменения топографии α -ритма характерен для начальной ста-

дии роста опухоли медиобазальных отделов височной доли. Было высказано предположение об участии гиппокампальных структур в генерации этой атипичной формы α -активности [25]. В настоящем исследовании, опирающемся на данные нейровизуализации, было показано, что этот паттерн ЭЭГ, условно обозначенный нами как “гиппокампальный” α -ритм, достоверно чаще ($p < 0.05$) отмечался в группе пациентов с компримирующим воздействием опухоли на ГП, что подтверждает предположение о причастности этой структуры мозга к его формированию.

Важным моментом анализа ЭЭГ исследованных пациентов было определение зон генерации выявленных патологических паттернов ЭЭГ в объеме головного мозга с помощью нахождения их ЭДИ. Эффективность этого подхода для уточнения структурной детерминированности разных форм электрической активности мозга человека в норме и патологии была показана в целом ряде исследований [21, 26–33].

В настоящей работе был проведен поиск ЭДИ предполагаемых ЭЭГ-маркеров включения ГП в патологический процесс: описанных выше ирритативно-эпилептиформных знаков, а также атипичной формы α -ритма. Анализ локализации ЭДИ эпилептиформных знаков ЭЭГ у пациентов с компрессией ГП выявил диффузную картину зон их генерации, включая морфологически неизмененные структуры мозга, как на стороне расположения опухоли, так и в условно “здоровом” полушарии.

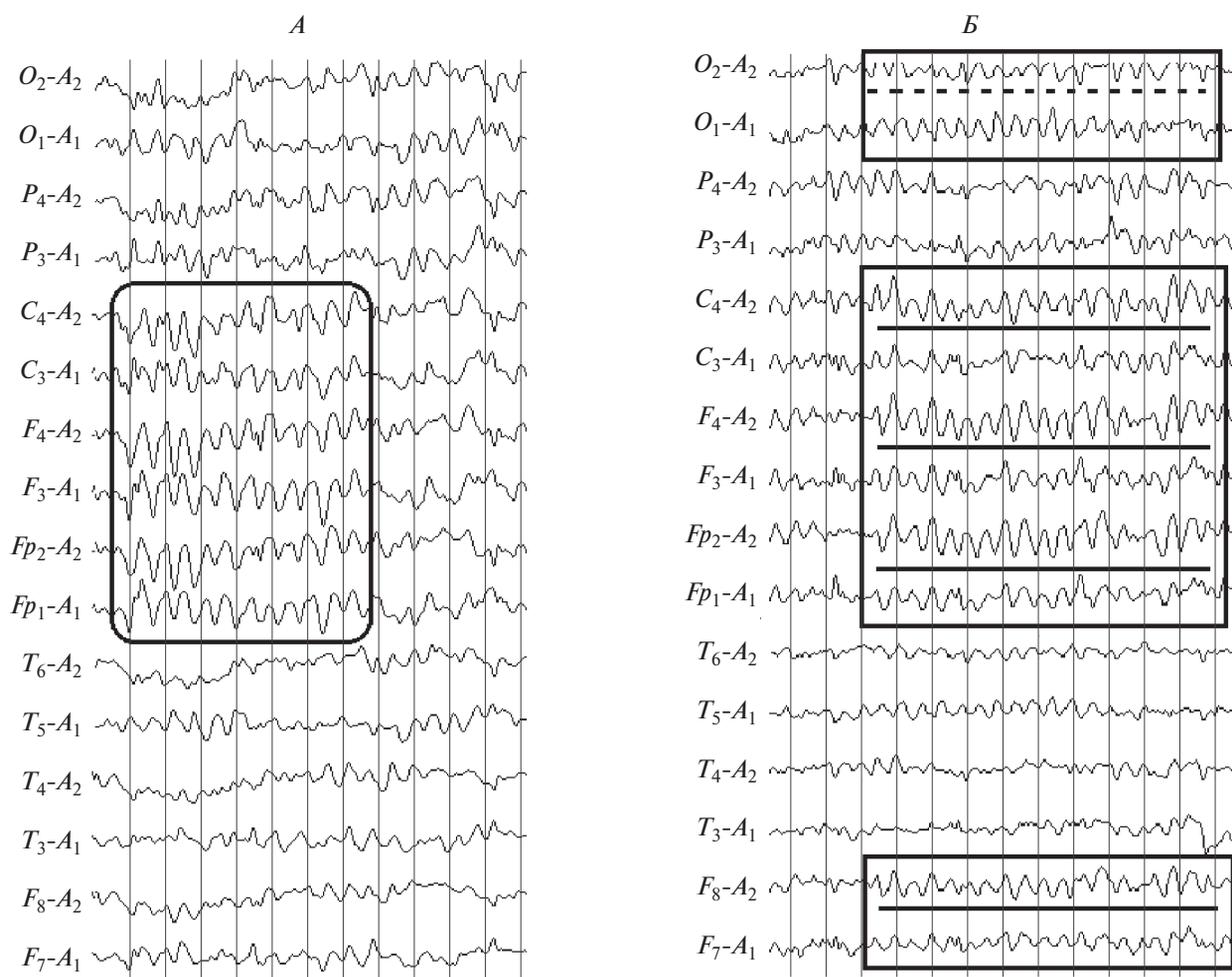


Рис. 3. Атипичные формы α -ритма при поражении медиобазальных отделов мозга.

А – “диэнцефальный” α -ритм (воздействие опухоли на левый гиппокамп (ГП) у пац. О.); *Б* – “гиппокампальный” α -ритм (воздействие опухоли на правый ГП у пац. Р.). Сплошная линия – усиление α -ритма в зоне проекции опухоли; пунктирная – редукция α -ритма в задних отделах пораженного полушария.

На рис. 4, *А* приведены ЭДИ эпилептиформных паттернов ЭЭГ пациентки О-ой, 53 лет, с опухолью, оказывающей компримирующее воздействие на левый ГП. На ЭЭГ (рис. 4, *А, а*) эпилептиформные знаки в виде групп острых колебаний локализовались в центрально-лобной области левого полушария. На схематичных изображениях срезов мозга (рис. 4, *А, б*) и при наложении на индивидуальные МРТ (рис. 4, *А, в*) источники этой активности локализованы в теменно-затылочной и шпорной бороздах пораженного полушария (6 срез), а также в интактном полушарии, в язычковой извилине (6 срез) и зубчатых ядрах мозжечка (8 срез). Источники в ГП или иных лимбических образованиях (а также в тканях, прилежащих к опухоли) отсутствовали.

Наряду с отмеченной диффузной картиной локализации ЭДИ ирритативно-эпилептиформных знаков, не затрагивающих ГП, в двух случаях была отмечена выраженная приуроченность ис-

точников этого паттерна ЭЭГ к гиппокампальным структурам. На рис. 4, *Б* приведены результаты локализации ЭДИ эпилептиформных паттернов у пациентки И-ой, 54 лет, с опухолью, воздействующей на левый ГП. На ЭЭГ (рис. 4, *Б, а*) в пораженном полушарии отмечался эпилептиформный комплекс, несколько более отчетливо выраженный в передних корковых областях слева. ЭДИ этого паттерна приурочены к зоне вовлеченных в патологический процесс гиппокампальных структур левого полушария (рис. 4, *Б, б, в*): ГП, миндалина, островок, нижняя лобная и верхняя височная извилины (7 срез); миндалина с направлением ориентации источника в сторону средней височной извилины (8 срез).

Определение ЭДИ другого предполагаемого ЭЭГ-маркера компрессии ГП, проявляющегося в эпизоде усиления α -ритма в зоне проекции опухоли (“гиппокампального” α -ритма), в 5 из 6 случаев обнаружило выраженную привязку этого

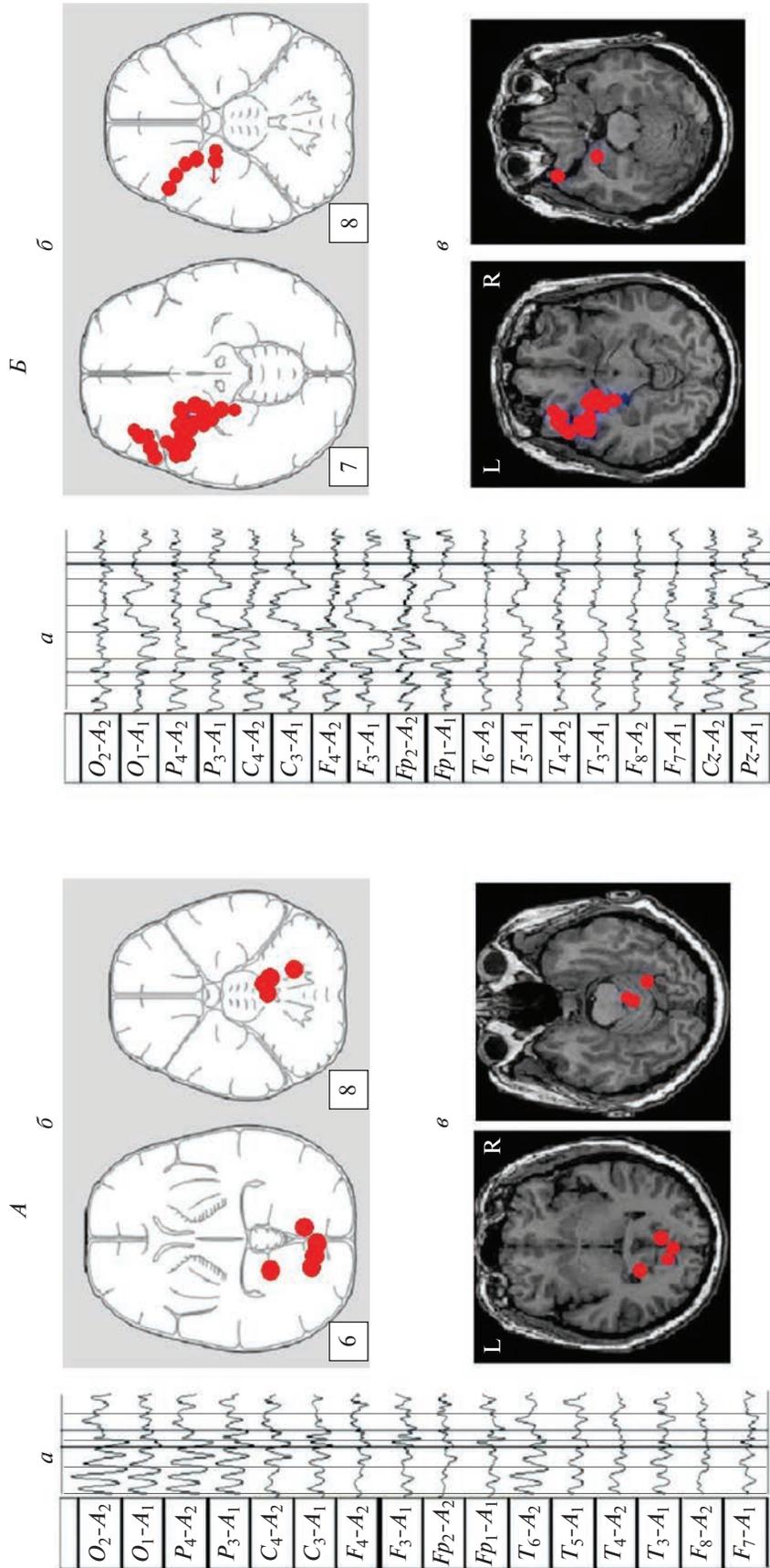


Рис. 4. Разные варианты эквивалентных дипольных источников (ЭДИ) эпилептиформных паттернов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в объеме головного мозга у пациентов с воздействием опухоли на левый гиппокамп (ГП).
 А – пациентка О-ая; В – пациентка И-на. а – анализированный паттерн ЭЭГ; б – локализация ЭДИ на аксиальных срезах изображений мозга в программе *BrainLoc* (номера срезов соответствуют нумерации срезов в атласе *Y. Gambarelli et al. [22]*); в – локализация ЭДИ, наложенная на соответствующие МРТ-изображения мозга. Коэффициент дипольности (КД) > 0,93.

Таблица 3. Результаты статистического анализа количества ошибок по методике Айтрекер–Внимание–Память (АВП) для пациентов в сравнении с контрольной группой

Группы испытуемых	Задание “Свободное воспроизведение”		Задание “Узнавание”	
	(Me)	<i>p</i>	(Me)	<i>p</i>
Контрольная группа здоровых испытуемых, <i>n</i> = 21	20	–	13.3	–
Пациенты без давления опухоли на ГП, <i>n</i> = 10	33.3	0.85	28.3	0.07
Пациенты с давлением опухоли на ГП, <i>n</i> = 17	26.7	0.25	20	0.22
Правостороннее поражение при давлении опухоли на ГП, <i>n</i> = 7	26.7	0.47	13.3	0.85
Левостороннее поражение при давлении опухоли на ГП, <i>n</i> = 10	26.7	0.28	25	0.11

Примечание: (Me) – значение групповой медианы, *p* – статистический уровень значимости. ГП – гиппокамп.

паттерна ЭЭГ к расположению его ЭДИ в гиппокампальных структурах. На рис. 5, А представлены результаты локализации ЭДИ “гиппокампального” α -ритма у пациента Р-на, 49 лет, с менингиомой, воздействующей на правый ГП. Данный паттерн ЭЭГ характеризовался наличием эпизодов усиления α -ритма в передних отделах пораженного правого полушария, сочетающегося с его редукцией в задних отделах коры на стороне опухоли (рис. 5, А, а). ЭДИ этого паттерна локализовались (рис. 5, А, б, в) в пораженном правом полушарии: 7 срез – ГП, миндалина, черная субстанция, ножка мозга, парагиппокампальная извилина; 8 срез – парагиппокампальная извилина.

На рис. 5, б представлены результаты ЭДИ “гиппокампального” α -ритма у пациентки Д-ко, 59 лет, с менингиомой, воздействующей на левый ГП. На ЭЭГ (рис. 5, Б, а) отмечается локальное проявление “гиппокампального” α -ритма в левой центрально-лобной области. ЭДИ этого паттерна (рис. 5, Б, б, в) строго приурочены к ГП (6 срез) и нижнему рогу бокового желудочка (7 срез) в пораженном левом полушарии.

Приведенные примеры подтверждают правомерность интерпретации наличия анализируемой формы атипичной α -активности как отражения активации вовлеченного в патологический процесс структур гиппокампального комплекса.

Нейропсихологическое исследование по результатам двух тестов методики АВП не выявило статистически значимых различий показателей зрительного запоминания у исследованных пациентов по сравнению с нормативными данными. Это касалось пациентов как с отсутствием, так и с наличием компрессирующего воздействия опухоли на ГП (табл. 3). Эти данные согласуются с ранее полученными результатами специально проведенного исследования динамики мнестических функций в ходе РТ [34].

При этом можно отметить, что выявленная тенденция нарастания (по сравнению с нормой) числа ошибок как при непосредственном вербальном воспроизведении, так и при отсрочен-

ном узнавании была более выражена у пациентов с отсутствием компрессии ГП. Кроме того, было установлено, что в группе пациентов с компрессией ГП в тесте “СВ” при право- и левостороннем поражении отмечалось одинаково выраженная тенденция увеличения числа ошибок, по сравнению с нормой. В тесте “У” эта тенденция отмечалась только при компрессии левого ГП.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный нами анализ паттерна электрической активности мозга пациентов с менингиомами медиобазальных отделов височной доли, показал, что одним из наиболее характерных признаков реорганизации ЭЭГ является наличие характерных ирритативно-эпилептиформных знаков, проявляющихся без признаков ограниченного фокуса в коре, с переменным преобладанием сторон. Сопоставление этих особенностей реорганизации ЭЭГ с данными МРТ показало, что в качестве одного из вероятных маркеров компрессирующего воздействия опухоли на гиппокампальные структуры можно рассматривать устойчивое, статистически значимое преобладание признаков функционального раздражения на стороне вовлеченного в патологический процесс ГП. Наряду с этим, было установлено, что вариант межполушарной асимметрии в виде преобладания ирритативно-эпилептиформных знаков в интактном полушарии чаще отмечался при сдавливании опухолью правого ГП. С учетом данных морфометрии, свидетельствующих об отсутствии статистически значимых различий в объемах ГП интереса и опухоли в группах с право- и левосторонним поражением, выявленные полушарные особенности “паттернов раздражения” ЭЭГ, можно рассматривать как отражение неидентичного характера включения правого и левого ГП в патологический процесс, приводящего к преобладанию ирритативно-эпилептиформных знаков по всей группе исследуемых пациентов в целом в левом полушарии.

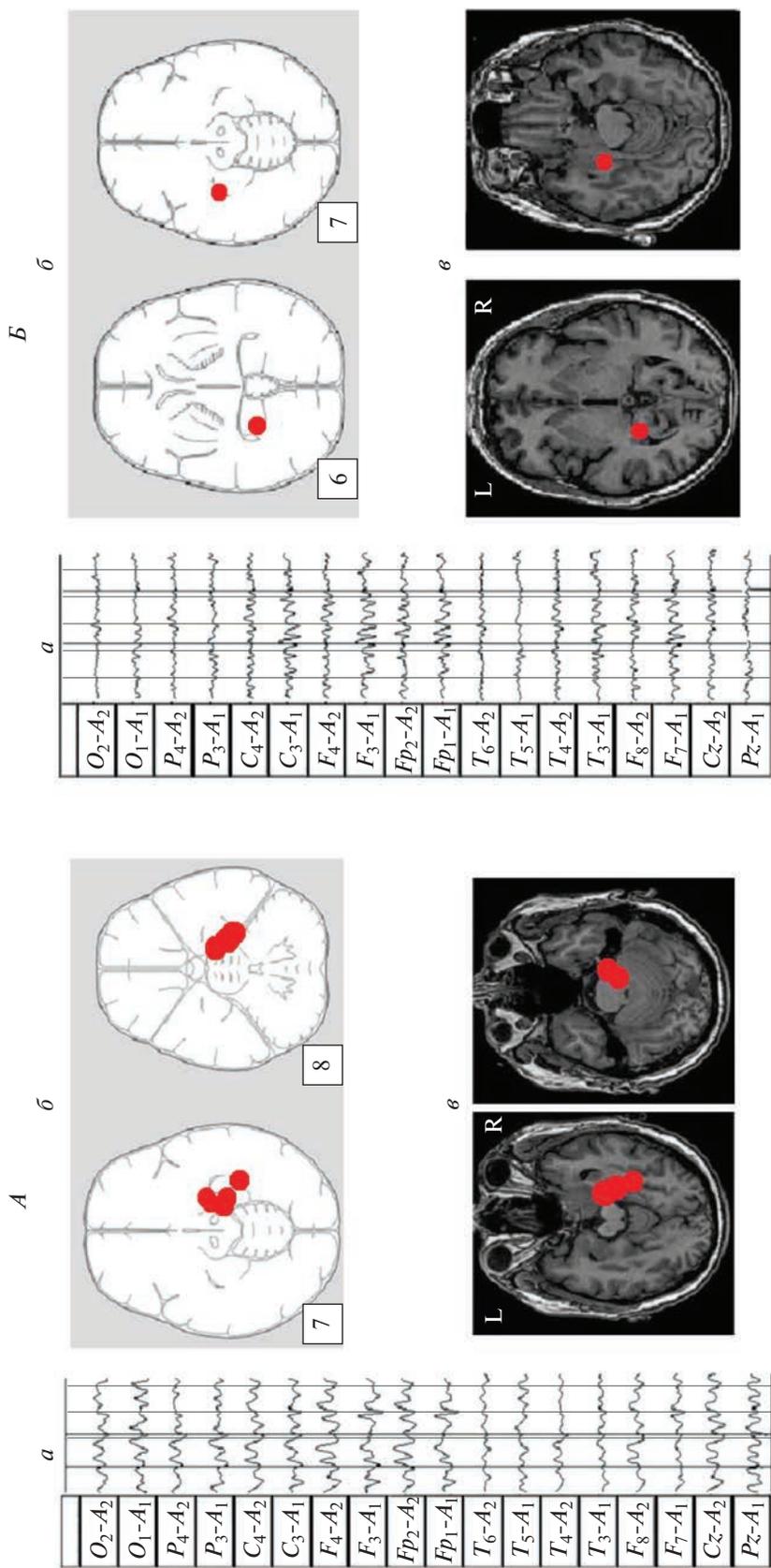


Рис. 5. Эквивалентные дипольные источники (ЭДИ) “гиппокампального” α -ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в объеме головного мозга у пациентов с поражением медиобазальных отделов мозга.
 А – воздействие опухоли на правый гиппокамп (ГП) (пациент, Р-ин). Б – воздействие опухоли на левый ГП (пациент, Д-ко). Коэффициент дипольности (КД) > 0.93. Остальные обозначения см. рис. 4.

Рассматривая межполушарную асимметрию в качестве одной из фундаментальных основ формирования механизмов работы мозга, многие авторы также отмечают большую реактивность левого полушария. Это касается работы как здорового, так и больного мозга при разных нозологических формах его поражения [35, 36]. Полученные нами данные, наряду с результатами целого ряда экспериментальных и клинических исследований [37–40] показывают, что важный вклад в формирование межполушарной асимметрии ЭЭГ вносят глубинные отделы мозга, в частности, структуры гиппокампального комплекса.

Следует подчеркнуть, что, анализируя возможные ЭЭГ-маркеры включения ГП в патологический процесс в исследованиях больных с височной эпилепсией, авторы основной акцент делали на анализ эпилептиформных знаков. Лишь в отдельных работах, при рассмотрении изменений ЭЭГ при когнитивных пробах у данной категории больных, анализировались особенности реактивности ритмических составляющих ЭЭГ – θ - и γ -диапазонов частот [15–17].

В нашей работе было установлено, что ЭЭГ-паттерном, коррелирующим с гиппокампальным фактором, являлось наличие эпизодов усиления α -ритма в зоне проекции вовлеченного в патологический процесс ГП, в центрально-височной области на стороне опухоли. Эта форма нарушения топографии α -ритма, условно обозначенная как “гиппокампальный” α -ритм, приводила к инверсии межполушарной асимметрии этих областей по отношению к затылочным отделам мозга.

В литературе описаны некоторые аналоги выявленной нами атипичной формы α -ритма в виде “височной” α -активности [41–43], однако данные о ее генезе крайне противоречивы и недостаточны, чтобы судить о ее происхождении. В проведенном нами ранее ЭЭГ-исследовании пациентов с менигиомами, расположенными в области крыльев основной кости (медиобазальные отделы височной доли), было показано, что наличие эпизодов усиления α -ритма в височной области пораженного полушария является одним из наиболее ранних признаков развития патологического процесса. Использование в этой работе специально разработанной программы дипольной локализации – *DIPVIS*, где анатомическими ориентирами была желудочковая система, позволило установить, что источники этого ритма локалируются в области нижнего рога бокового желудочка, дно и стенки которого образуют ГП [44].

Исследованные в настоящей работе пациенты отличались менее однородной по своей локализации опухолью, чем изученная ранее группа [44]; компрессия ГП имела вторичный характер, являясь сопутствующим росту опухоли фактором. В связи с этим, подобная картина проявления

α -ритма отмечалась в относительно небольшом числе случаев. Кроме того, идентификация этого ритма была затруднена тем, что он часто проявлялся одновременно со вспышками генерализованных экзальтированных α -колебаний, также преобладающих на стороне расположения опухоли. Вместе с тем, результаты ЭДИ позволили обнаружить выраженную привязку этого предполагаемого ЭЭГ-маркера компрессии ГП к расположению его ЭДИ.

Проведенное НТ у пациентов не выявило статистически значимых изменений в протекании процессов кратковременной зрительной памяти, даже в случае компримирующего воздействия опухоли на гиппокампальные структуры. Эти данные согласуются с результатами исследований, показавших, что одностороннее повреждение медиобазальных височных отделов мозга, как правило, не приводит к выраженным нарушениям памяти [10, 34].

Выявленная в нашей работе тенденция нарастания числа ошибок при НТ зрительной памяти у пациентов имела свои особенности, определяемые фактором наличия или отсутствия компримирующего воздействия опухоли на ГП, характером используемых при НТ методик, латерализацией поражения. Эти результаты можно рассматривать в качестве предварительных, требующих подтверждения на более крупной выборке пациентов.

Помимо самостоятельного интереса, полученные данные являются опорными в дальнейшей оценке динамики развития патологического процесса при РТ и уточнения структурной детерминированности мнестических процессов у исследуемой категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ ЭЭГ при латерализованном внечерепном опухолевом поражении медиобазальных структур мозга, проведенный в сопоставлении с данными нейровизуализации, показал, что в качестве возможных ЭЭГ-маркеров компримирующего воздействия опухоли на гиппокамп можно рассматривать преимущественную сконцентрированность ирритативно-эпилептиформных знаков в пораженном полушарии и наличие эпизодов усиления α -ритма в зоне проекции опухоли (“гиппокампальный” α -ритм).

2. Анализ особенностей паттерна ЭЭГ при разной латерализации поражения, выполненный с учетом морфометрических данных, выявил признаки неидентичного включения правого и левого гиппокампов в патологический процесс, приводящего к преобладанию ирритативно-эпилептиформных знаков по всей группе в целом в левом полушарии.

3. Эквивалентные дипольные источники “гиппокампального” α -ритма были в большей степени приурочены к гиппокампальным структурам, по сравнению с аналогичными источниками характерных для исследованной группы пациентов ирритативно-эпилептиформных паттернов ЭЭГ.

4. Нейропсихологическое тестирование зрительного запоминания не выявило значимых нарушений исследуемых процессов в группе наблюдений — как при отсутствии, так и при наличии компримирующего воздействия опухоли на гиппокамп.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва) и Национального научно-практического центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва).

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

Финансирование работы. Работа поддержана РНФ (грант № 17-15-01426) (частично), а также средствами Государственного бюджета.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mishkin M., Ungerleider L.G., Macko K.A. Object vision and spatial vision: two cortical pathways // Trends Neurosci. 1983. V. 6. P. 414.
- Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2015. Т. 65. № 1. С. 33.
Machinskaya R.I. [The brain executive systems] // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova. 2015. V. 65. № 1. P. 33.
- Симонов П.В. Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981. С. 20.
- Park G., Thayer J.F. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli // Front. Psychol. 2014. V. 5. P. 278.
- O’Keefe J., Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford: Clarendon Press, 1978. 570 p.
- Brunec I.K., Robin J., Patai E.Z. et al. Cognitive mapping style relates to posterior–anterior hippocampal volume ratio // Hippocampus. 2019. V. 29. № 8. P. 748.
- Брагина Н.Н. Клинические синдромы поражения гиппокампа. М.: Медицина, 1974. 215 с.
- Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 333 с.
- Scoville W.B., Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1957. V. 20. № 1. P. 11.
- Буклина С.Б. Нарушения высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 312 с.
- Bonner-Jackson A., Mahmoud S., Miller J. et al. Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population // Alzheimers Res. Ther. 2015. V. 7. № 1. P. 61.
- Banks S.J., Jones–Gotman M., Ladowski D. et al. Sex differences in the medial temporal lobe during encoding and recognition of pseudowords and abstract designs // Neuroimage. 2012. V. 59. № 2. P. 1888.
- Зенков Л.П. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: МИА, 2002. 416 с.
- Amin U., Benbadis S.R. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy // Clin. Neurophysiol. 2019. V. 36. № 4. P. 294.
- Kota S., Rugg M.D., Lega B.C. Hippocampal Theta Oscillations Support Successful Associative Memory Formation // J. Neurosci. 2020. V. 40. № 49. P. 9507.
- Treder M.S., Charest I., Michelmann S. et al. The hippocampus as the switchboard between perception and memory // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2021. V. 118. № 50. P. e2114171118.
- Nicolás B., Sala-Padró J., Cucurell D. et al. Theta rhythm supports hippocampus-dependent integrative encoding in schematic/semantic memory networks // NeuroImage. 2021. V. 226. P. 117558.
- Rogers L., Barani I., Chamberlain M. et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review // J. Neurosurg. 2015. V. 122. № 1. P. 4.
- Kazda T., Jancalek R., Pospisil P. et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy // Radiat. Oncol. 2014. V. 9. № 1. P. 139.
- Kim K., Wee C., Seok J. et al. Hippocampus-sparing radiotherapy using volumetric modulated arc therapy (VMAT) to the primary brain tumor: the result of dosimetric study and neurocognitive function assessment // Radiat. Oncol. 2018. V. 13. № 1. P. 29.
- Коптелов Ю.М., Гнездицкий В.В. Анализ “скальповых потенциальных полей” и трехмерная локализация источников эпилептической активности мозга человека // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 6. С. 11.
Koptelov Yu.M., Gnezditskii V.V. [Analysis of scalp potential fields and the three-dimensional localization of sources of epileptic activity in the human brain] // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova. 1989. V. 89. № 6. P. 11.
- Gambarelli Y., Gurinel G., Cherrot L. et al. Computerized axial tomography: (An anatomic atlas of sections of the human body: Anatomy-radiology-scanners) // Berlin: Heidelberg N.Y., 1977. 286 p.
- Кроткова О.А., Каверина М.Ю., Данилов Г.В. и др. Движения глаз и межполушарное взаимодействие при распределении внимания в пространстве //

- Физиология человека. 2018. Т. 44. № 2. С. 66.
Krotkova O.A., Kaverina M.Yu., Danilov G.V. et al. Eye tracking and interhemispheric interaction in the distribution of spatial attention // *Human Physiology*. 2018. V. 44. № 2. P. 175.
24. *Болдырева Г.Н.* Нейрофизиологический анализ поражения лимбико-диэнцефальных структур мозга человека. Краснодар: Экоинвест, 2009. 231 с.
 25. *Болдырева Г.Н.* Атипичные формы церебральной альфа-активности при поражении регуляторных структур мозга человека // *Физиология человека*. 2018. Т. 44. № 3. С. 14.
Boldyreva G.N. Atypical forms of cerebral alpha activity when human brain regulatory structures are damaged // *Human Physiology*. 2018. V. 44. № 3. P. 246.
 26. *Attal Y., Schwartz D.* Assessment of subcortical source localization using deep brain activity imaging model with minimum norm operators: a MEG study // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 3. P. e59856.
 27. *Krishnaswamy P., Obregon-Henao G., Ahvenin J. et al.* Sparsity enables estimation of both subcortical and cortical activity from MEG and EEG // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. № 48. P. E10465.
 28. *Andersen L.M., Jerbi K., Dalal S.S.* Can EEG and MEG detect signals from the human cerebellum? // *Neuroimage*. 2020. V. 15. № 215. P. 116817.
 29. *Hnazaee M.F., Wittevrongel B., Khachatryan E. et al.* Localization of deep brain activity with scalp and subdural EEG // *NeuroImage*. 2020. V. 223. P. 117344.
 30. *Бирюкова Е.В., Бобров П.Д.* Нейрореабилитация с применением экзоскелета руки, управляемого интерфейсом “мозг-компьютер”: реализованный междисциплинарный проект // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 6. С. 116.
Birukova E.V., Bobrov P.D. Neurorehabilitation with the use of arm exoskeleton controlled by a brain-computer interface: implemented interdisciplinary project // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 7. P. 709.
 31. *Верхлюдов В.М., Щучкин Е.В., Ушаков В.Л. и др.* Оценка локализации дипольного момента источников альфа- и тета-ритмов ЭЭГ с использованием кластерного анализа в норме и у больных шизофренией // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2006. Т. 56. № 1. С. 47.
Verkhlyutov V.M., Shchuchkin Yu.V., Ushakov V.L. et al. [Estimation of localization and dipole moment of alpha- and theta-rhythm sources by cluster analysis in healthy subjects and schizophrenics] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*. 2006. V. 56. № 1. P. 47.
 32. *Фролов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д. и др.* Принципы нейрореабилитации, основанные на интерфейс мозг-компьютер и биологически адекватного управления экзоскелетом // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 2. С. 99.
Frolov A.A., Biryukova E.V., Bobrov P.D. et al. Principles of neurorehabilitation based on the brain-computer interface and biologically adequate control of the exoskeleton // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 2. P. 196.
 33. *Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Коптелов Ю.М. и др.* Исследование генеза патологических паттернов ЭЭГ при опухолевом и травматическом поражении мозга человека // *Физиология человека*. 2005. Т. 31. № 1. С. 24.
Boldyreva G.N., Sharova E.V., Koptelov Yu.M. et al. Study of the genesis of pathological EEG patterns in tumor and traumatic lesions of the human brain // *Human Physiology*. 2005. V. 31. № 1. P. 18.
 34. *Кроткова О.А., Кулева А.Ю., Галкин М.В. и др.* Факторы модуляции памяти при лучевом воздействии на гиппокамп // *Соврем. Технол. Мед.* 2021. Т. 13. № 4. С. 6.
Krotkova O.A., Kuleva A.Yu., Galkin M.V. et al. [Memory modulation factors in hippocampus exposed to radiation] // *Sovrem. Tehnol. Med.* 2021. V. 13. № 4. P. 6.
 35. *Zhavoronkova L., Moraresku S., Boldyreva G. et al.* fMRI and EEG Reactions to hand motor tasks in patients with mild traumatic brain injury: left-hemispheric sensitivity to trauma // *JBBS*. 2019. V. 9. № 6. P. 273.
 36. *Кулева А.Ю., Шарова Е.В., Болдырева Г.Н. и др.* Особенности функциональной коннективности головного мозга в состоянии покоя у пациентов с латерализованным поражением медиобазальных отделов височной доли (данные фМРТ и ЭЭГ) // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2022. Т. 72. № 2. С. 187.
Kuleva A.Yu., Sharova E.V., Boldyreva G.N. et al. [Resting-state features of the brain functional connectivity in patients with lateralized temporal mediobasal lesions (fMRI and EEG data)] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*. 2022. V. 72. № 2. P. 187.
 37. *Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека // *Физиология человека*. 2000. Т. 26. № 5. С. 19.
Boldyreva G.N., Sharova E.V., Dobronravova I.S. [The role of cerebral regulatory structures in formation of the human EEG] // *Fiziologija Cheloveka*. 2000. V. 26. № 5. P. 19.
 38. *Raynal E., Schnider A., Manuel A.L.* Early signal from the hippocampus for memory encoding // *Hippocampus*. 2020. V. 30. № 2. P. 114.
 39. *Bing Ni, Ruijie Wu, Tao Yu et al.* Role of the Hippocampus in Distinct Memory Traces: Timing of Match and Mismatch Enhancement Revealed by Intracranial Recording // *Neurosci. Bull.* 2017. V. 33. № 6. P. 664.
 40. *Астахова Е.А., Черенкова С.Э., Марченко Е.В. и др.* Взаимоотношение биоэлектрической активности и структурных изменений в гиппокампе при височной фармакорезистентной эпилепсии // *Трансляционная медицина*. 2021. Т. 8. № 2. С. 5.
Astakhova E.A., Cherenkova S.E., Marchenko E.V. et al. [The relationship of bioelectric activity and structural changes in the hippocampus at pharmacoresistant temporal lobe epilepsy] // *Translyatsionnaya Meditsina* 2021. V. 8. № 2. P. 5.
 41. *Hughes J.R., Cayaffa J.J.* The EEG in patients at different ages without organic cerebral disease // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1977. V. 42. № 6. P. 776.
 42. *Visser S.L., Hooijer C., Jonker C. et al.* Anterior temporal focal abnormalities in normal aged subjects: correlations with psychopathological and CT brain scan findings // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1987. V. 66. № 1. P. 1.

43. *Niedermeyer E.* The "Third Rhythm": alpha-like activity over the midtemporal region // *Am. J. EEG Technol.* 1993. V. 33. № 3. P. 159.
44. *Фролов А.А., Болдырева Г.Н., Коптелов Ю.М.* Поиск источников патологической альфа-активности ЭЭГ человека при поражении лимбических структур // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 1998. Т. 48. № 4. С. 687.
- Frolov A.A., Boldyreva G.N., Koptelov Yu.M.* [Sources of pathological EEG alpha-activity in patients with lesions of limbic structures] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* V. 48. № 4. P. 687.

Search for Functional Markers of the Hippocampus Including in the Pathological Process

G. N. Boldyreva^{a,†}, A. Yu. Kuleva^a, E. V. Sharova^{a,*}, M. V. Galkin^b, E. L. Masherov^b, O. A. Krotkova^b

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

^b*Burdenko research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia*

**E-mail: esharova@nsi.ru*

We studied the features of EEG and visual memory processes in 27 patients with a mediobasal regions extracerebral tumor of right and left hemispheres. According to neuroimaging (MRI) and morphometry, the degree of hippocampus involvement in pathological process was assessed. The predominant concentration of irritative-epileptiform signs in the affected hemisphere, as well as the presence of atypical alpha-rhythm episodes in the tumor projection zone, were classified as EEG markers of tumor compressive effect on the hippocampus. Signs of non-identical involvement of the right and left hippocampi in the pathological process were found in the form of a predominance of irritative signs in the left hemisphere throughout the group as a whole. Equivalent dipole sources (EDS) of atypical alpha rhythm are more confined to hippocampal structures than irritative EEG patterns. Neuropsychological testing of visual memory did not reveal significant disturbances in memory processes at this stage of the disease.

Keywords: hippocampus, EEG, MRI, morphometry, localization of equivalent dipole sources, neuropsychological testing.

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

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСПЕХА РЕАБИЛИТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ДВОЙНЫХ ЗАДАЧ

© 2023 г. Д. С. Куприянова¹, И. В. Тарасова¹ *, О. А. Трубникова¹,
А. С. Соснина¹, И. Н. Кухарева¹, И. Д. Сырова¹, О. Л. Барбараш¹

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

*E-mail: iriz78@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2022 г.

После доработки 26.08.2022 г.

Принята к публикации 09.09.2022 г.

Проведен анализ влияния когнитивной реабилитации с применением метода двойных задач на нейрофизиологические показатели пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД) в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения. В исследовании приняли участие 96 пациентов мужского пола, перенесшие КШ. Всем было проведено детальное нейропсихологическое и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование до и после КШ. На 2–3-и сут после операции у всех пациентов была диагностирована ПОКД, и они были произвольно разделены на две группы: с тренингом ($n = 54$) и без тренинга ($n = 42$). Начиная с 3–4 сут послеоперационного периода, проводился ежедневный курс тренировок с применением двойной задачи (одновременное выполнение когнитивного и физического компонентов). Повторная диагностика ПОКД была проведена по завершению курса тренинга, на 8–11-е сут. Установлено, что пациенты, успешно прошедшие тренинг (с отсутствием ПОКД на 8–11-е сут) демонстрируют послеоперационное снижение мощности θ_1 -ритма, тогда как у всех пациентов с наличием ПОКД эти показатели возросли по сравнению с дооперационными данными. Топографические особенности изменений θ_1 -ритма выявлены в левых теменных областях коры, что может свидетельствовать о нарушении перфузии в этих регионах мозга.

Ключевые слова: когнитивная реабилитация, ЭЭГ, коронарное шунтирование, метод двойных задач, послеоперационная когнитивная дисфункция.

DOI: 10.31857/S0131164622600641, **EDN:** MTRCEU

Неоднократно показано, что процесс старения, отягощенный сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождается выраженным когнитивным дефицитом в результате цереброваскулярных нарушений [1–3]. Коронарное шунтирование (КШ) является необходимым методом для реваскуляризации у пациентов, страдающих тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС). Но кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) и общей анестезии, нацеленные на лечение сердечно-сосудистых заболеваний, могут негативно влиять на когнитивные функции пациентов. К таким состояниям относят послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД). Частота развития ПОКД варьирует от 40 до 70% и сохраняется в 30–50% случаев в отдаленном периоде после операции, что влияет на качество жизни и повышает риск смертности в первый год послеоперацион-

ного периода [4–6]. Установлено, что активно задействованные в когнитивной деятельности фронтально-центральная и париетальная кора находятся в зоне смежного кровоснабжения крупных мозговых артерий и наиболее уязвимы к воздействию периоперационных факторов, таких как гипоперфузия и микроэмболия. В связи с этим для пациентов, перенесших операции с применением ИК, необходима разработка подходов к когнитивной реабилитации, которые учитывают особенности каждого клинического случая [7, 8].

В настоящее время в качестве перспективного реабилитационного подхода предлагается метод двойных задач, включающий в себя одновременное выполнение моторных и когнитивных компонентов. Одновременное выполнение различных задач – ключевой аспект повседневной деятельности и применение для когнитивной реабилитации мультимодального метода, является актуаль-

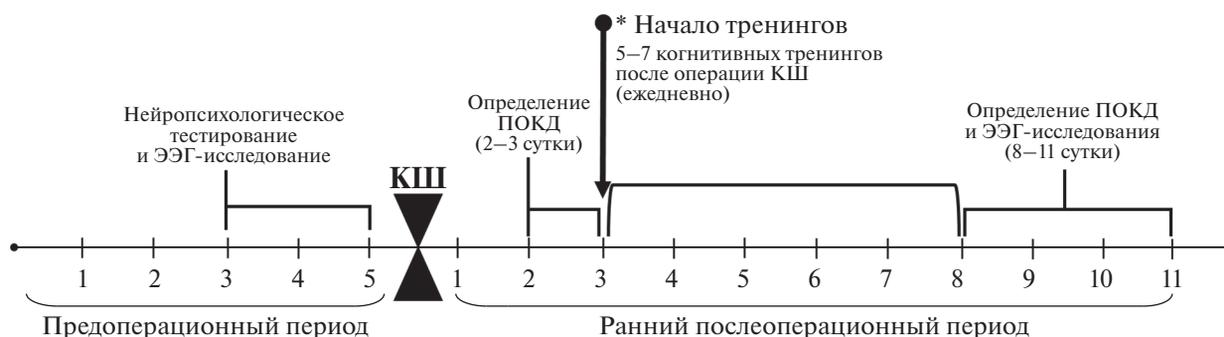


Рис. 1. Дизайн исследования пациентов с когнитивным тренингом.

ным, учитывая, что лица с нарушениями мозговых функций справляются с такими задачами хуже. Известно, что основным когнитивным дефицитом, характерным для цереброваскулярных расстройств, является нарушение исполнительного контроля, что вызывает ухудшение управления двумя и более задачами и может оказать негативное влияние на качество жизни пациентов в послеоперационный период [1, 9]. В проведенных ранее работах, использовавших парадигмы двойных задач, были продемонстрированы их положительные эффекты в восстановлении когнитивных и моторных нарушений у пожилых людей [10, 11], при черепно-мозговых травмах [12] и у пациентов с болезнью Паркинсона [13, 14]. Стоит отметить, что использование мультимодального метода для кардиохирургических пациентов, перенесших операцию в условиях ИК, требует включения задач, соответствующих их физическому состоянию в послеоперационный период, а уровень сложности когнитивных заданий может постепенно увеличиваться в ходе тренинга. Метод двойных задач в качестве реабилитационного подхода может иметь обширный восстановительный эффект за счет одновременной стимуляции проблемных зон коры у кардиохирургических пациентов, а изучение изменений нейрофизиологических показателей — информативным способом мониторинга за восстановительной динамикой [15]. Однако влияние когнитивной реабилитации с применением метода двойных задач на нейрофизиологические показатели у кардиохирургических пациентов мало изучено и ее эффективность активно обсуждается.

Принимая во внимание вышесказанное, целью данного исследования явился анализ влияния когнитивной реабилитации с применением метода двойных задач на нейрофизиологические показатели пациентов с ПОКД в раннем послеоперационном периоде КШ в условиях ИК.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 96 пациентов (75 мужчин и 21 женщина, медиана возраста — 63.0 г.), поступившие для планового проведения операции КШ в ФГБНУ НИИ “Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” (г. Кемерово). Все пациенты прошли клинико-инструментальное и неврологическое обследования. Критерии исключения из исследования: возраст пациентов старше 70 лет, тяжелые сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, онкопатология), нарушения сердечного ритма, тяжелая форма сердечной недостаточности, алкогольная и наркотическая зависимость, заболевания и/или травмы ЦНС, деменция (сумма баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (*MoCA*) ≤ 20), депрессивное расстройство (сумма баллов по шкале депрессии Бека (*BDI-II*) ≤ 8), отказ от участия в исследовании.

На 2–3-и сут после операции, после установки диагноза ПОКД, методом конвертов были сформированы две группы: группа послеоперационного когнитивного тренинга ($n = 54$) и группа сравнения — без тренинга ($n = 42$). Клинико-анамнестические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1. Операция КШ всем пациентам проведена с применением ИК по стандартной методике. Основные интраоперационные показатели указаны в табл. 2.

Последовательность проведения нейропсихологического, ЭЭГ-исследования и когнитивных тренингов представлена в дизайне исследования на рис. 1.

Расширенное нейропсихологическое тестирование все группы пациентов прошли за 3–5 дней до операции, на 2–3-и и на 8–11-е сут после КШ с использованием программно-аппаратного комплекса “Статус ПФ” (В.И. Иванова, Н.А. Литвинова, М.Г. Березина. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2001 610233 от 5.03.2001) [15]. Наличие ПОКД на 2–3 день после операции и по завершению ко-

Таблица 1. Клинико-anamнестические характеристики групп пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга, *Me* [25; 75]

Показатели	Пациенты, <i>n</i> = 96		<i>p</i>
	без когнитивного тренинга, <i>n</i> = 42	с когнитивным тренингом, <i>n</i> = 54	
Возраст, лет, <i>Me</i> [25; 75]	62.5 [60; 67]	64 [60; 68]	<i>n/s</i>
Пол (мужчины/женщины), <i>n</i>	33/9	43/12	<i>n/s</i>
Образование, <i>Me</i> [25; 75]	12 [10; 12]	11 [10; 15]	
Функциональный класс стенокардии, <i>n</i> (%):			<i>n/s</i>
0–I	10 (25)	4 (7)	
II	22 (50)	39 (72)	
III	10 (25)	11 (21)	
<i>MoCa</i> , баллы, <i>Me</i> [25; 75]	26 [23; 27]	25 [24; 27]	<i>n/s</i>
<i>BDI-II</i> , баллы, <i>Me</i> [25; 75]	1 [0; 2]	3 [1; 5]	<i>n/s</i>
Фракция выброса левого желудочка, <i>Me</i> [25; 75]	61.5 [48; 66]	65 [53; 67]	<i>n/s</i>
Длительность ИБС, лет, <i>Me</i> [25; 75]	3 [1; 11]	2 [1; 6]	<i>n/s</i>
Функциональный класс ХСН по <i>NYHA</i> , <i>n</i> (%):			<i>n/s</i>
II	38 (90)	49 (90)	
III	4 (10)	5 (10)	
Артериальная гипертензия, лет, <i>Me</i> [25; 75]	15 [6; 20]	2 [6; 15]	<i>n/s</i>
Стенозы сонных артерий, <i>n</i> (%):			<i>n/s</i>
нет	33 (79)	20 (37)	
<50%	9 (21)	34 (63)	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, *n/s* – различия статистически незначимы ($p < 0.05$).

Таблица 2. Интраоперационные параметры групп пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга, *Me* [25; 75]

Характеристики	Пациенты, <i>n</i> = 96		<i>p</i>
	без когнитивного тренинга, <i>n</i> = 42	с когнитивным тренингом, <i>n</i> = 54	
Длительность ИК, мин	69 [58; 103]	78 [65; 102]	<i>n/s</i>
Длительность пережатия аорты, мин	42 [32; 61]	51 [41; 62]	<i>n/s</i>
Количество шунтов	3 [2; 3]	3 [2; 3]	<i>n/s</i>

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

когнитивного тренинга (8–11-е сутки) диагностировали с помощью критерия “20–20” [15]. При этом изменения когнитивных показателей оценивали по формуле: ((исходное значение – послеоперационное значение показателя)/исходное значение) × 100%.

Начиная с 3–4 сут после КШ, пациентам основной группы был проведен ежедневный 5–7-дневный курс тренинга с выполнением двойной задачи. Группа когнитивного тренинга произвольно была разделена на подгруппы по типу ис-

пользуемой моторной задачи: удержание статичной позы с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса “Стабилан-01-2” (Россия) ($n = 29$) и выполнение простой зрительно-моторной реакции с помощью программного комплекса “Статус ПФ” ($n = 28$). Когнитивная задача в обеих подгруппах не отличалась и была представлена последовательным вычитанием из числа 100 числа 7, вербальной беглостью и задачей открытого типа “Необычное использование обычного предмета”, где требуется назвать как

можно больше вариантов необычного использования обычного предмета (кирпич, линейка, газета). Тренировки проводили в специализированном помещении в первой половине дня с продолжительностью от 5 до 20 мин на одну тренировку, среднее количество составляло 5 тренировок.

Монопольную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (62 канала; полоса пропускания 0.1–50.0 Гц, частота дискретизации 1000 Гц) проводили с помощью системы *Neuvo SynAmps2* (*Compumedics, Charlotte, США*) всем пациентам за 3–5 дней до операции и в конце проведения когнитивного тренинга в основной группе и на 8–11-е сут – группе сравнения. Пациент находился в положении сидя с закрытыми глазами в специальном изолированном от света и звука помещении. Фиксацию электродов осуществляли согласно международной системе “10–10%” с использованием 64-канальной шапочки с *Ag/AgCl* электродами (*QuikCap; Neurosoft, США*). Электрод-референт был прикреплен к кончику носа, а заземляющий электрод – в центре лба. Электродное сопротивление поддерживали менее <5–10 кОм. Обработку результатов ЭЭГ-записи выполняли автоматически в программе “*Scan 4.5*” (*Compumedics, Charlotte, США*) с поиском, удалением артефактов и отбором 30 безартефактных эпох. Полученные показатели усредняли для частотной полосы 4–30 Гц. В настоящем исследовании проанализировали θ_1 (4–6 Гц)- и θ_2 (6–8 Гц)-диапазоны ЭЭГ с учетом данных предыдущих исследований, в которых была показана диагностическая значимость изменений низкочастотных ритмов для выявления послеоперационного ишемического поражения головного мозга [16].

Результаты исследования были статистически обработаны с помощью программы *STATISTICA 10.0* (*StatSoft, США*). Показатели ЭЭГ нормализовали путем логарифмической трансформации и анализировали с помощью дисперсионного анализа *ANOVA* с коррекцией статистической значимости методом Гинхауза–Гейссера, анализ взаимодействий проводили с помощью плановых контрастов. Данные на рисунках представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения. Клинико-анамнестические показатели сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, они представлены в табл. 1 и 2 в виде медианы, 25 и 75 квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационный период коронарного шунтирования не сопровождался неблагоприятными событиями, такими как нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца, ин-

фаркт, повторные вмешательства и летальные исходы. Одновременное выполнение любого из двух вариантов моторной задачи и когнитивных компонентов показало приемлемую субъективную трудность для кардиохирургических пациентов.

По данным расширенного нейропсихологического тестирования на 2–3-и сут после КШ у всех пациентов была установлена ПОКД (100% случаев). Обнаружено, что на 8–11-е сутки после КШ частота ПОКД под влиянием тренинга снижается до 57%, а у пациентов, не проходивших тренинг, уменьшается до 68%, но достоверных различий по этим данным не получено (рис. 2).

С помощью дисперсионного анализа (*ANOVA*) проведен анализ суммарных показателей мощности ЭЭГ с выделением следующих меж-субъектных факторов ГРУППА (наличие/отсутствие когнитивного тренинга) × РАННЯЯ ПОКД (наличие, отсутствие) и внутри-субъектных факторов ВРЕМЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ (до и после КШ) × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (правое, левое полушарие), отдельно для каждого изучаемого диапазона ЭЭГ.

Статистически значимое взаимодействие факторов РАННЯЯ ПОКД × ВРЕМЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ было обнаружено в θ_1 -диапазоне ($F(1.92) = 6.480, p = 0.01$). Установлено, что пациенты с ПОКД демонстрировали увеличение суммарной мощности биопотенциалов θ_1 -ритма по сравнению с исходным уровнем (рис. 3).

Патологический “сдвиг” ритмической активности мозга в сторону медленных волн наблюдается при когнитивных дефицитах различной природы и, предположительно, связан с процессами перевозбуждения в миндално-гиппокампальном комплексе и дестабилизации корково-подкорковых нейронных взаимодействий [17].

На рис. 4 представлены спектрограммы ЭЭГ-активности у двух групп пациентов с ПОКД. Можно отметить, что у пациентов группы тренинга перед операцией наблюдается диффузное распределение θ_1 -активности в париетальных, окципитальных и фронтальных отделах, преимущественно левого полушария. В то время как у пациентов, не проходивших послеоперационный когнитивный тренинг, эти изменения более локальны. В послеоперационном периоде КШ, на 7–10-е сут, у пациентов с тренингом наблюдается уменьшение θ_1 -активности, тогда как в группе без тренинга – ее увеличение.

Статистически значимые изменения θ_1 -ритма обнаружены в левой париетальной области мозга, взаимодействие факторов ГРУППА × РАННЯЯ ПОКД × ВРЕМЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1.92) = 9.554, p = 0.002$) (рис. 5). Установлено, что пациенты без ПОКД, прошедшие тренинг, демонстрируют снижение мощности θ_1 -ритма на 7–10-е сут после операции по

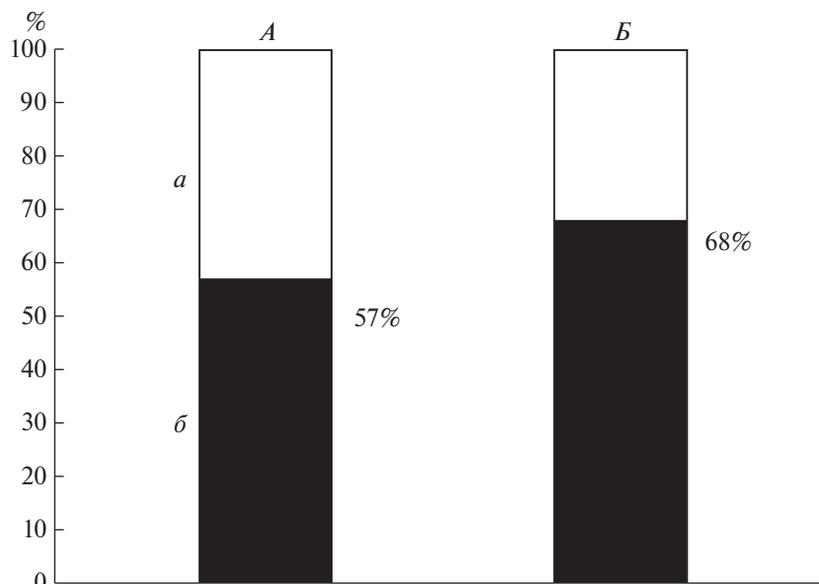


Рис. 2. Частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПOKД) у пациентов с когнитивным тренингом или без него после операции.

А – пациенты с когнитивным тренингом, Б – пациенты без когнитивного тренинга, а – пациенты с ПOKД, б – пациенты без ПOKД.

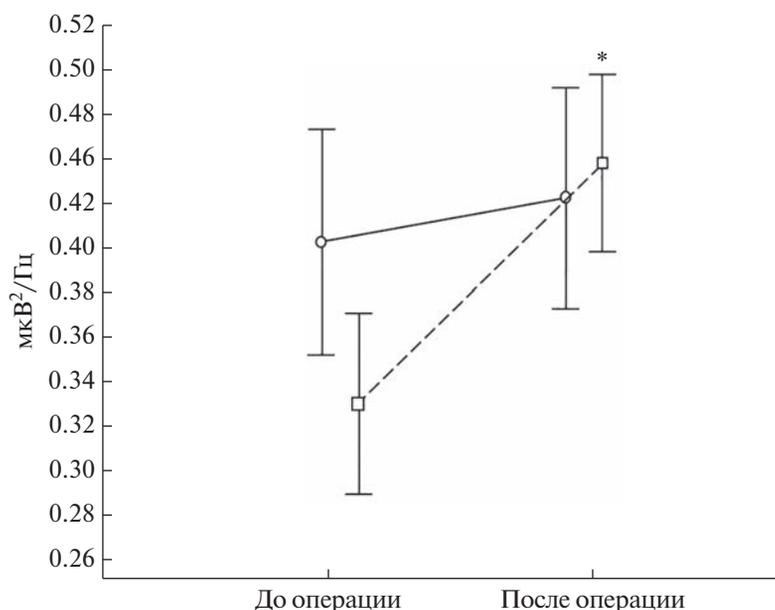


Рис. 3. Показатели мощности биопотенциалов θ_1 -ритма, в зависимости от наличия послеоперационной когнитивной дисфункции (ПOKД), до и после операции.

Сплошная линия – группа пациентов без ПOKД, прерывистая – с ПOKД; * – различия послеоперационных показателей по сравнению с исходными со статистической значимостью $p < 0.05$.

сравнению с исходными показателями ($p = 0.002$), когда у всех пациентов с ПOKД показатели возросли по сравнению с дооперационными данными.

Выявленные изменения θ -активности могут свидетельствовать о региональных нарушениях

перфузии в послеоперационном периоде у пациентов с ПOKД. Проведенный курс когнитивного тренинга позволил уменьшить проявления ишемического повреждения коры головного мозга, связанного с операцией с применением ИК, однако этот эффект носит ограниченный характер.

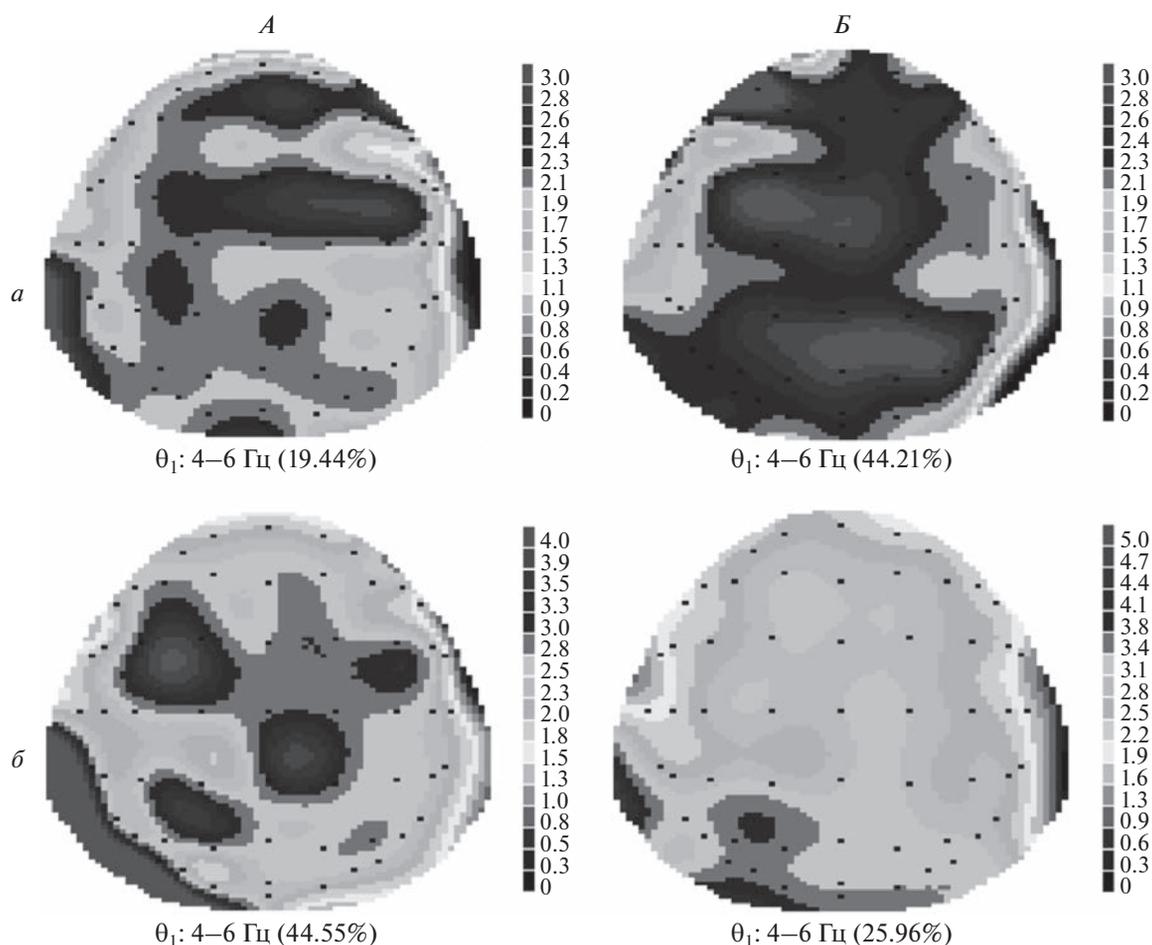


Рис. 4. Спектрограммы θ_1 -ритма пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД) с когнитивным тренингом и без него до и после операции. А – пациенты без когнитивного тренинга, Б – пациенты с когнитивным тренингом, а – до операции, б – после операции.

Выдвинутая ранее гипотеза о возможных ишемических изменениях во фронтальных и париетальных областях головного мозга, связанных с комплексом периоперационных факторов у кардиохирургических пациентов [18–20], подтвердилась лишь частично изменениями в левом париетальном регионе коры. Данные, представленные в метаанализе *S. Ghai et al.* [21], указывают на усиление церебральной гемодинамики в дорсолатеральной префронтальной и париетальной коре при выполнении когнитивно-моторных задач и связывают этот эффект с их лучшей производительностью. Активность вышеупомянутых областей головного мозга связана с функциями внимания, рабочей памяти и когнитивной гибкости, а также регулирует двигательные акты. В то же время выполнение двух задач не зависит исключительно от одной префронтальной или париетальной области, а скорее включает взаимодействие различных специализированных подсистем головного мозга в процессе обработки информа-

ции [22]. Поскольку старение и цереброваскулярные нарушения связаны со снижением скорости обработки получаемой информации, выполнение двойных задач от кардиохирургических пациентов требует большую вовлеченность мозговых ресурсов, следовательно, необходимы такие когнитивные задачи, которые позволяют избежать развития процессов интерференции, когда одна задача ухудшает выполнение другой, но при этом имеют определенную субъективную трудность и могут заинтересовать пациента во время выполнения тренинга [19, 23].

Стоит также отметить, что при проведении курса когнитивного тренинга снижение частоты ПОКД увеличилось только на 11% по сравнению с его отсутствием (57 vs 68%). Возможной причиной ограниченной эффективности выбранного курса когнитивной реабилитации может быть его небольшая продолжительность (в среднем 5–6 тренировок). Также необходимо учитывать, что послеоперационное состояние пациентов (веге-

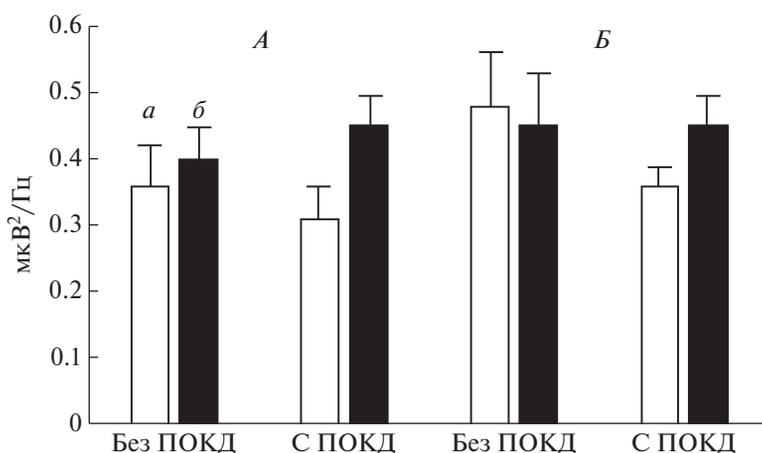


Рис. 5. Показатели мощности θ_1 -ритма в левых теменных областях головного мозга у пациентов, прошедших когнитивный тренинг или без него до и после операции. Обозначения см. рис. 4.

тативные нарушения, болевой синдром, послеоперационное лекарственное сопровождение) ограничивали интенсивность тренировок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткосрочный курс реабилитации с применением метода двойных задач оказал ограниченное положительное влияние на нейрофизиологические показатели пациентов после операции КШ. Положительные эффекты включают уменьшение количества пациентов с ПОКД и менее выраженную корковую дисфункцию. Метод двойных задач может быть использован как эффективный реабилитационный подход для этой категории пациентов при дополнительном рассмотрении продолжительности и интенсивности тренировочного воздействия. Необходимы дальнейшие исследования для определения наилучших параметров когнитивного тренинга для кардиохирургических пациентов.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом НИИ “Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” (Кемерово).

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

Финансирование работы. Исследование выполнено при 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Talamonti D., Vincent T., Fraser S. et al. The Benefits of Physical Activity in Individuals with Cardiovascular Risk Factors: A Longitudinal Investigation Using fNIRS and Dual-Task Walking // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 4. P. 579.
2. De Vito A., Bernstein J., Weitzner D. et al. The Effects of Cardiovascular Risk Factors on Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) Performance in Cognitively Healthy Older Adults // Arch. Clin. Neuropsychol. 2021. V. 36. № 2. P. 165.
3. Zhao E., Lowres N., Woolaston A. et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in acute coronary syndrome patients: A systematic review // Eur. J. Prev. Cardiol. 2020. V. 27. № 3. P. 284.

4. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020. Т. 5. № 2. С. 101.
Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Barbarash O.L. [Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery] // *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020. V. 5. № 2. P. 101.
5. Tang V.L., Jing B., Boscardin J. et al. Association of Functional, Cognitive, and Psychological Measures With 1-Year Mortality in Patients Undergoing Major Surgery // *JAMA Surg*. 2020. V. 155. № 5. P. 412.
6. Relander K., Hietanen M., Rantanen K. et al. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome // *Brain Behav*. 2020. V. 10. № 9. P. e01750.
7. Ludyga S., Gerber M., Pühse U. et al. Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals // *Nat. Hum. Behav*. 2020. V. 4. № 6. P. 603.
8. Greaves D., Psaltis P., Davis D. et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Am. Heart Assoc*. 2020. V. 9. № 22. P. e017275.
9. Bech S.R., Kjeldgaard-Man L., Sirbaugh M.C. et al. Attentional Capacity during Dual-task Balance Performance Deteriorates with Age before the Sixties // *Exp. Aging Res*. 2021. V. 48. № 1. P. 86.
10. Akin H., Senel A., Taskiran H., Kaya Mutlu E. Do motor-cognitive and motor-motor dual task training effect differently balance performance in older adults? // *Eur. Geriatr. Med*. 2021. V. 12. № 2. P. 371.
11. Gallou-Guyot M., Mandigout S., Combourieu-Donnezan L. et al. Cognitive and physical impact of cognitive-motor dual-task training in cognitively impaired older adults: An overview // *Neurophysiol. Clin*. 2020. V. 50. № 6. P. 441.
12. Cisneros E., Beauséjour V., de Guise E. et al. The impact of multimodal cognitive rehabilitation on executive functions in older adults with traumatic brain injury // *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2021. V. 64. № 5. P. 101559.
13. Sarasso E., Agosta F., Piramide N. et al. Brain activity of the emotional circuit in Parkinson's disease patients with freezing of gait // *Neuroimage Clin*. 2021. V. 30. P. 102649.
14. Johansson H., Ekman U., Rennie L. et al. Dual-Task Effects During a Motor-Cognitive Task in Parkinson's Disease: Patterns of Prioritization and the Influence of Cognitive Status // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2021. V. 35. № 4. P. 356.
15. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015. № 4. С. 73.
Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Barbarash O.L. [Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic] // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015. № 4. P. 73.
16. 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 // *Сибирский научный медицинский журн*. 2021. Т. 41. № 2. С. 12.
Tarasova I.V., Volf N.V., Kupriyanova D.S. et al. [Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardio-surgical patients with postoperative cognitive dysfunction] // *Siberian Scientific Med. J*. 2021. Т. 41. № 2. P. 12.
17. Schumacher J., Taylor J.P., Hamilton C.A. et al. Quantitative EEG as a biomarker in mild cognitive impairment with Lewy bodies // *Alzheimers Res. Ther*. 2020. V. 12. № 1. P. 82.
18. Benwell C.S.Y., Davila-Pérez P., Fried P.J. et al. EEG spectral power abnormalities and their relationship with cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes // *Neurobiol. Aging*. 2020. V. 85. P. 83.
19. Жаворонкова Л.А., Шевцова Т.П., Морареску С.И. и др. Интракортикальные связи при выполнении двойных задач – моторных и счетно-логических или пространственно-образных // *Физиология человека*. 2019. Т. 45. № 2. С. 16.
Zhavoronkova L.A., Shevtsova T.P., Moraresku S.I. et al. Intracortical connections in dual tasks including motor and computing – logical or spatial–visual components // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 2. P. 126.
20. Fallahtafii F., Boron J.B., Venema D.M. et al. Task specificity impacts dual-task interference in older adults // *Aging Clin. Exp. Res*. 2021. V. 33. № 3. P. 581.
21. Ghai S., Ghai I., Effenberg A.O. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Interv. Aging*. 2017. V. 12. P. 557.
22. Ljubisavljevic M.R., Oommen J., Filipovic S. et al. Effects of tDCS of Dorsolateral Prefrontal Cortex on Dual-Task Performance Involving Manual Dexterity and Cognitive Task in Healthy Older Adults // *Front. Aging Neurosci*. 2019. V. 11. P. 144.
23. Li K.Z.H., Bherer L., Mirelman A. et al. Cognitive Involvement in Balance, Gait and Dual-Tasking in Aging: A Focused Review From a Neuroscience of Aging Perspective // *Front. Neurol*. 2018. V. 9. P. 913.

Neurophysiological Parameters in Patients after Coronary Bypass Grafting Depending on the Success of Rehabilitation Using the Dual Task Method

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

^aResearch Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

**E-mail: iriz78@mail.ru*

The impact of cognitive rehabilitation using the method of dual tasks on the neurophysiological parameters of patients with postoperative cognitive dysfunction (POCD) in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass was analyzed. The study included 96 male CABG patients. All the patients underwent a detailed neuropsychological and electroencephalographic study before and after CABG. At 2–3 days after surgery, POCD was diagnosed all patients, and they were randomly divided into two groups: with training (n = 54) and without training (n = 42). Starting from 3–4 days of the postoperative period, a daily course of cognitive training was carried out using a dual task (simultaneous performance of the cognitive and physical components). The POCD diagnosis was repeated at the end of the training course (8–11 days). It was found that patients who successfully completed the training (with no POCD at 8–11 days) demonstrated a decrease of the theta-1 power, while in all patients with POCD these indicators increased compared to preoperative data. The topographic features of theta1 rhythm changes were found in the left parietal areas of the cortex, which may indicate impaired perfusion in these regions of the brain.

Keywords: cognitive rehabilitation, EEG, coronary artery bypass grafting, dual task method, postoperative cognitive dysfunction.

УДК 612.816+612.73/.74

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИЙ И АРХИТЕКТУРЫ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ У ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ 21-СУТОЧНОЙ РАЗГРУЗКИ ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА БЕЗ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ

© 2023 г. Ю. А. Коряк¹, *, Т. Б. Кукоба¹, Д. Р. Бабич¹

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

*E-mail: yurikoryak@mail.ru

Поступила в редакцию 17.10.2021 г.

После доработки 14.07.2022 г.

Принята к публикации 05.08.2022 г.

В настоящем исследовании была рассмотрена гипотеза о том, что значительные изменения в архитектуре антигравитационных мышц могут произойти при экспозиции в условиях продолжительной “сухой” водной иммерсии (СИ) и, из-за общего снижения физической активности могут наблюдаться некоторые структурные изменения в постуральных мышцах. Десять мужчин-добровольцев (возраст (средняя \pm средняя ошибка) – 24.5 ± 3.9 года, рост – 176.1 ± 1.2 м, масса – 71.1 ± 3.4 кг)) приняли участия в исследовании влияния 21-суточной разгрузки мышечного аппарата в условиях СИ. Во время экспозиции испытуемые не использовали физическую тренировку. Сократительные свойства мышц-разгибателей и сгибателей стопы (максимальная произвольная сила (МПС) и отношение *сила-скорость*) оценивали с использованием изокинетического динамометра. Внутреннюю архитектуру двух головок трехглавой мышцы голени (медиальной (МИМ) и латеральной (ЛИМ) икроножных мышц) определяли методом ультразвуковой визуализации в условиях *in vivo* при углах голеностопного сустава -15° (тыльное сгибание), 0° (нейтральная анатомическая позиция) и $+30^\circ$ (подошвенное сгибание) с углом в коленном суставе 180° . В каждой позиции были получены продольные ультразвуковые изображения (УЗИ) МИМ и ЛИМ на проксимальных уровнях 30% расстоянии между подколенной складкой и центром латеральной лодыжки. УЗИ были получены в состоянии покоя при каждой позиции голеностопного сустава с определением длины волокна (L_v) и угла наклона (Θ_v) мышечных волокон относительно их апоневроза. После СИ МПС мышц-разгибателей стопы снизилась в среднем на 19% (до 122.6 ± 43.1 Нм, после 99.5 ± 22.7 Нм), но не обнаружено значительных изменений в мышцах-сгибателях стопы. При изменении угла в голеностопном суставе с -15° до $+30^\circ$ L_v изменялась с 43 ± 1 до 32 ± 2 мм (25.6%, $p < 0.01$) в МИМ и с 45 ± 2 до 34 ± 1 мм (24.4%, $p < 0.01$) для ЛИМ и Θ_v увеличивался с $21^\circ \pm 1^\circ$ до $26^\circ \pm 2^\circ$ (23.8%) в МИМ и с $14^\circ \pm 1^\circ$ до $18^\circ \pm 2^\circ$ (28.6%) в ЛИМ. Данные позволяют предположить, что архитектура и функция перистых мышц человека взаимосвязаны *in vivo*. Большие изменения в антигравитационной МИМ по сравнению с ЛИМ, возможно, связаны с различиями в относительной нагрузке этих мышц во время ежедневной активности. Различные L_v и Θ_v и их изменения после разгрузки могут быть связаны с различиями в силовых способностях мышц и эластических характеристиках сухожилий и апоневрозов. Структурные мышечные изменения можно рассматривать как адаптационный процесс в ответ на неиспользование.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, перистая мышца, угол наклона, длина волокон, “сухая” водная иммерсия, медиальная и латеральная икроножная мышцы, произвольное сокращение, силовые и скоростно-силовые свойства.

DOI: 10.31857/S0131164622600604, **EDN:** GBPFFI

Эффекты длительного воздействия микрогравитации на организм человека хорошо изучены [1–3] и включают уменьшение объема, силы мышц и костной массы [4], аэробной [2, 5] и анаэробной производительности [6–8], а также ортостатическую непереносимость (9). Совсем недавно было обнаружено нарушение зрения, что, возможно, связано с изменениями внутричерепного давления [10], и это еще одно серьезное

негативное влияние космического полета (КП). Отмеченные изменения расцениваются как самые большие проблемы для успешной работы космонавтов/астронавтов.

Гравитационная/физическая нагрузка необходима для поддержания размеров и силы скелетных мышц человека [11, 12]. Наиболее заметным эффектом разгрузки мышц является непропорционально большая потеря силы мышцы по срав-

нению с ее размером [11, 13]. Это указывает на то, что другие факторы, помимо общепризнанной атрофии, способствуют мышечной “слабости”. Более того, снижение управления произвольным движением [14–17], удельного напряжения, развиваемого отдельным мышечным волокном [18, 19], жесткости последовательно соединенного с мышцей сухожилия и мышечно-сухожильного комплекса (МСК) мышцы в целом [20–23], также обуславливает сокращение мышечной функции после неиспользования/разгрузки. Таким образом, потеря массы мышцы может только частично объяснить ослабление сократительных функций, а большая часть, вероятно, объясняется уменьшением активации мышцы [14–16].

Сохранение механического выхода мышцы зависит от физической, гравитационной, нагрузки и, когда этот фактор устраняется, как, например, во время КП [24, 25] или наземных моделей, имитирующих эффекты микрогравитации, таких как иммобилизация [26, 27], “вывеска” нижней конечности [5, 27], жесткий постельный режим [15, 19, 21, 22, 28], антигравитационные мышцы, такие как разгибатели стопы и колена, особенно стопы, оказываются наиболее подвержены влиянию разгрузки [13, 29].

Мышечная архитектура, т.е. геометрическое расположение мышечных волокон, сильно определяет мышечную функцию, особенно отношения *длина–натяжение* и *сила–скорость* [30]. Поэтому неудивительно, что в некоторых исследованиях были обнаружены связи между параметрами мышечной архитектуры, в частности длиной пучка, и соотношением *момент–угол* [31], учитывая, что одним из предполагаемых механизмов изменения отношения *длина–натяжение* и *сила–скорость* может быть добавление большего количества саркомеров в серии [32]. Кроме того, другие факторы, влияющие на силу, такие как активация мышц, тип волокна и механическое поведение комплекса мышца-сухожилие, могут оказывать влияние на отношения *длина–натяжение* и *сила–скорость* [33]. Однако лишь несколько работ посвящены влиянию неиспользования на соотношение *момент–угол* и изменениям архитектуры мышц [34, 35]. Исследования, в которых анализировались изменения длины пучка, как функция изменения суставного угла, показали изменения длины волокна при удлинении мышцы [36]. Однако доступная информация об изменениях архитектуры мышц-разгибателей голеностопного сустава у человека при разгрузке мышечного аппарата крайне ограничена [37–41].

Внутренняя архитектура мышцы является важным детерминирующим фактором функциональных характеристик [42, 43]. Существует мало исследований о влиянии неиспользования [44] или моделируемой микрогравитации на мышечную

архитектуру [11, 41]. Кроме того, внутренняя архитектура (длина и угол наклона волокон) различна для медиальной (МИМ) и латеральной (ЛИМ) икроножных мышц, которые формируют смешанную трехглавую мышцу голени [44].

В свете вышесказанного, целью данного исследования был анализ адаптаций функций и изменений внутренней архитектуры МИМ и ЛИМ после 3-недельной разгрузки без физической тренировки. Была выдвинута гипотеза о том, что значительные изменения в архитектуре антигравитационных мышц могут произойти под воздействием “сухой” водной иммерсии (СИ) и что в постуральных мышцах могут наблюдаться некоторые структурные изменения из-за общего снижения физической активности.

МЕТОДИКА

Для участия в эксперименте были приглашены молодые мужчины-добровольцы ($n = 10$; возраст — 24.5 ± 3.9 лет, рост — 176.1 ± 1.2 см и масса тела — 71.1 ± 3.4 кг). Участники эксперимента были отобраны после успешного прохождения медицинского и психологического отбора, а также после выполнения велоэргометрического нагрузочного теста¹. Участники с употреблением наркотиков, алкоголя, с нарушением метаболизма кальция/костей, ортостатической непереносимости, вестибулярными расстройствами, заболеваниями мышц/суставов, хронической болью в спине, с хронической гипертензией и внутриглазной гипертензией, дефицитом железа, анемией, диабетом, артритом, гиперлипидемией и любым инфекционным или печеночным заболеванием или с положительным результатом на тромбофилию были исключены из списка. Все испытуемые были оценены клинически здоровыми, без неврологических расстройств и считались в хорошем физическом состоянии. В течение всего эксперимента испытуемые не принимали медицинских препаратов.

Дизайн исследования. Исследование выполняли в Институте медико-биологических проблем РАН (ИМБП РАН, г. Москва).

Общая цель исследования состояла в том, чтобы оценить влияние 21-суточной разгрузки мышечного аппарата в условиях СИ на сократительные (силовые и скоростно-силовые) свойства мышц-разгибателей и сгибателей стопы и на внутреннюю архитектуру МИМ и ЛИМ.

¹ Непрерывная ступенчато-возрастающая работа на велоэргометре при постоянной частоте педалирования 60 об./мин с начальной нагрузкой 50 Вт в течение 3 мин; нагрузка последующих “ступеней” повышалась на 25 Вт; критерием прекращения работы было достижение субмаксимальной величины частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Все измерения выполняли на правой конечности испытуемых до и после 3-недельной экспозиции в условиях СИ. Тестирование включало измерение силы сокращения мышц-разгибателей и сгибателей стопы, отношения *момент–суставной угол* и мышечной архитектуры двух головок, составляющую сложную трехглавую мышцу голени.

Испытуемые выполняли две серии экспериментов: i) исследование силовых и скоростно-силовых свойств (эксперимент “Изокинез”) и ii) исследование взаимоотношения между суставными углами и архитектурой мышцы (длины и угла наклона мышечных волокон) ЛИМ и МИМ у человека в условиях *in vivo* при пассивном состоянии (эксперимент “Архитектура”). За день до начала экспозиции испытуемого в условия СИ выполняли эксперимент “Изокинез” (сбор исходных данных (СИД); СИД-1) и на следующий сутки после подъема (подъем (П); П +1) из ванны. Эксперимент “Архитектура” выполняли непосредственно в день экспозиции (СИД –0) испытуемого и сразу после подъема (П +0) из ванны. Испытуемые были ознакомлены с экспериментами во время предварительной сессии перед началом испытаний.

“Сухая” водная иммерсия. Для моделирования воздействия функциональной разгрузки мышечного аппарата использовали модель СИ [45]. Эта модель – удобный метод для исследований влияний разгрузки мышечного аппарата в наземных условиях.

Испытуемого помещали в специальную ванну с наполненной водой в “подвешенном” состоянии (закон Архимеда) на водонепроницаемую и высокоэластическую тканевую пленку, изолирующую поверхность тела испытуемого от контакта с водой. Температура воды в ванне была постоянной на уровне 33.4°C и автоматически поддерживалась на этом уровне в течение всего эксперимента. Продолжительность воздействия составляла 21 день, и испытуемый находился под постоянным медицинским наблюдением на протяжении 24 ч в течение всего воздействия. Испытуемый непосредственно в условиях иммерсионной ванны выполнял все функции, включая выделительные, прием пищи и все действия, связанные с личной гигиеной. Обслуживающий медицинский персонал постоянно присутствовал при транспортировании испытуемого, при выполнении личной гигиены, включая туалет и прием пищи, медицинском обслуживании в пределах ограничений протокола.

Мышечная функция

Изокинетическое тестирование. Испытуемые были дважды приглашены в лабораторию. Во время первого визита испытуемые были ознаком-

лены с экспериментальной установкой, с тестированием силовых и скоростно-силовых свойств мышц-разгибателей и сгибателей стопы с помощью изокинетического динамометра *Biodex (Biodex Multi-Joint Systems, США)*. При последующем посещении (за сутки до экспозиции) был выполнен СИД-1. Все процедуры тестирования выполняли на правой конечности всех участников эксперимента.

Участники эксперимента удобно располагались в положении “*сидя в кресле*” изокинетического динамометра *Biodex*, при этом их туловище было закреплено к спинке сиденья поясными и плечевыми ремнями, чтобы гарантировать постоянное положение и минимальное движение. При этом тазобедренный сустав относительно жестко фиксировали под углом 120°, коленный сустав ~90° и голеностопный сустав с углом подошвенного сгибания 20°. Такая конфигурация положения суставов объясняется тем, что, когда коленный сустав находится в положении 90°, то комплекс икроножные мышцы–сухожилие становится относительно “слабым”, и, следовательно, чтобы дать компенсацию за этот эффект голеностопному суставу, было и придано положение подошвенного сгибания 20°. Латеральная лодыжка правой стопы была совмещена с осью вращения изокинетического динамометра, а центр коленного сустава был тщательно выровнен по оси вращения регистрирующего устройства динамометра. Участникам разрешали захватить боковые ручки, чтобы стабилизировать положение туловища.

Измерение максимального изометрического суставного момента. Всех испытуемых в первый день посещения лаборатории инструктировали воздерживаться в день тестирования от приема пищи (за 2 ч), кофеина (за 4 ч) и от применения физических упражнений (за 12 ч).

Перед проведением изокинетического тестирования испытуемый в течение 5 мин выполнял работу на велоэргометре с частотой педалирования 60–80 об./мин и с нагрузкой 25–50 Вт. Затем испытуемый выполнял стандартные процедуры разминки суставов, состоящие из пяти упражнений субмаксимальных повторений и двух-трех упражнений с максимальным повторением. После разминки испытуемые отдыхали не менее 2 мин.

После разминки обследуемого удобно размещали в кресле динамометра. Стопу конечности прикрепляли к специальной платформе динамометра с помощью неэластичных ремней, которые были прочно закреплены сзади и на нижней стороне платформы для предотвращения подъема пятки во время выполнения разгибания стопы. Если происходил подъем пятки или показатель суставного момента не возвращался к исходной величине, то протокол выполнения эксперимен-

та останавливали и повторяли только после 3–5-мин отдыха. Испытуемые выполняли три произвольных максимальных изокинетических движений стопой из четырех подходов с угловой скоростью голеностопного сустава $0^\circ/\text{с}^{-1}$, если третья попытка не превышала первых двух более чем на 10%. В этом случае проводили дополнительное испытание. Между каждой попыткой был отдых не менее 2 мин.

При тестировании изометрического суставного момента развиваемого мышцами-разгибателями или сгибателями стопы каждого испытуемого инструктировали “*прикладывать максимальное усилие только в одном направлении*” при каждом повторении и в каждом движении выполняемого теста и поддержать в течение 1–2 с. Суставной момент с поправкой на гравитацию в реальном времени отображался на экране компьютера. Во время тестирования никаких устных инструкций испытуемому не предоставляли. Наибольшее изометрическое значение суставного момента (пик момента) при $0^\circ/\text{с}^{-1}$ принимали за показатель максимального произвольного сокращения (МПС). СИД-1 был выполнен за сутки перед экспозицией и последующие измерение на следующие сутки П +1 и протокол исследований был идентичным.

Измерение отношения изокинетического суставного момента к скорости. Тестирование мышц-разгибателей или сгибателей стопы выполняли в положении “*сидя в кресле*” изокинетического динамометра, причем угол коленного и голеностопного сустава составлял $\sim 90^\circ$ и 20° , соответственно, а ось голеностопного сустава совпадала с осью вращения регистрирующего устройства динамометра. Диапазон движения в случае максимального разгибания голеностопного сустава составлял $\sim 25^\circ$ и $\sim 15^\circ$ в случае максимального тыльного сгибания стопы.

Для каждого испытуемого регистрировали пик концентрического изокинетического суставного момента, развиваемого на каждой угловой скорости. Испытуемые были тщательно инструктированы выполнять каждое движение “*как можно быстрее и сильнее*”. Испытуемые выполняли две попытки из четырех повторений максимальных изокинетических разгибаний или сгибаний стопы с угловой скоростью 0° , 30° , 60° , 120° и $180^\circ/\text{с}^{-1}$ с интервалом не менее 30 с между повторениями и 2 мин между угловыми скоростями [46].

Мышечная архитектура

Мышечную архитектуру измеряли в условиях *in vivo* в состоянии покоя. Измерения проводили на медицинской кровати в положении обследуемого “*лежа на животе*” под углом -6° с анатомическим положением голеностопного сустава и

0.5 длины голени “свисали” с края кровати. Стопу правой конечности обследуемого прижимали к специальной платформе устройства, закрепленного на медицинской кровати, позволяющей пассивно устанавливать голеностопный сустав в позицию -15° (подошвенное сгибание), 0° (нейтральная анатомическая позиция) и $+30^\circ$ (подошвенное разгибание). В каждой угловой позиции голеностопного сустава было получено продольное ультразвуковое изображение (УЗИ). Визуализацию МИМ и ЛИМ осуществляли в реальном времени в условиях *in vivo* с использованием В-режима ультразвуковой системы *Edge (Edge, SonoSite, Inc., США)* электронным линейным датчиком 7.5 МГц и апертурой 60 мм. Для лучшей акустической связи и, чтобы не травмировать кожную поверхность мышцы, сканирующую поверхность датчика покрывали трансмиссионным гелем и датчик ориентировали вдоль средне-сagitальной плоскости мышцы перпендикулярно коже.

Датчик был выровнен в плоскости направления мышечного пучка (волокна), так, чтобы можно было рассматривать всю видимую часть пучков в окне сканирования. Качество УЗИ мышечного пучка достигалось регулировкой усиления по глубине и яркости ультразвукового сигнала. По УЗИ оценивали длину и угол наклона волокон мышцы. УЗИ мышц были получены на уровнях, соответствующих 30% МИМ и ЛИМ, расстояний между подколенной складкой и центром боковой лодыжки при нейтральном положении голеностопного сустава [47]. Каждый уровень соответствовал максимальной анатомической площади поперечного сечения соответствующей мышцы [48]. На этих уровнях помещали гиперэхогенный маркер, прикрепленный к коже, и ультразвуковой датчик устанавливали над маркером, который образовывал линию в окне УЗИ, и являлся индикатором положения датчика во время измерений длины и угла наклона мышечных волокон. Для повышения надежности при повторных измерениях местоположение датчика было зафиксировано, а во время повторных измерений сравнивали изображения до и после СИ, чтобы убедиться, что местоположение было одинаковым. Визуализацию мышц выполняли после предварительного 20-минутного отдыха для уравнивания жидкостной среды организма [9, 49]. Во время УЗИ каждого испытуемого инструктировали – “*полностью расслабить мышцы конечности*”.

Угол наклона (Θ_B) волокон МИМ и ЛИМ определяли как угол вхождения волокна в глубокие слои апоневроза (рис. 1). Длину мышечных волокон (L_B) определяли как длину гипотенузы треугольника с углом, равным Θ_B , и стороной, противоположной этому углу, равной толщине мышцы (рис. 1).

УЗИ записывали на жесткий диск *Edge* с последующим формированием файла. Архитектурные параметры УЗИ (Θ_B и L_B) мышц были количественно определены с использованием программного обеспечения для анализа изображений (*Image J*, 1.47v, *National Institute of Health*, США). При определении L_B видимая часть волокон была измерена непосредственно на экране ультразвукового окна. В некоторых случаях небольшая часть пучка выходила за пределы ультразвукового окна и, чтобы оценить невидимую часть, использовали линейную экстраполяцию волокон и апоневрозов [50, 51]. Такой методологический подход является правильным методом оценки длины мышечного волокна (пучка) [52] и надежность метода расчета крайне высока – значение внутриклассовой корреляции составляет 0.99. Ошибка линейной экстраполяции составляет не более 2–7% [52–54].

Расстояние между границей подкожно-жировой ткани и межмышечной фасцией определяли как толщину мышцы – ТМ (рис. 1). Физиологическая площадь поперечного сечения (ФППС) мышц была оценена в настоящем исследовании по следующему уравнению [54]:

$$\text{ФППС-индекс} = \text{ТМ}^2 / L_B.$$

Точность определения Θ_B и L_B с помощью ультразвука и с помощью анатомических измерений на рассеченной мышце ноги человека составляет ~94% [55], а оценка объема мышцы, рассчитанного с помощью магнитно-резонансной томографии, составляет ~97% от анатомических измерений [56]. Следовательно, изменения в архитектуре мышц можно изучать *in vivo* и не инвазивно с помощью ультразвука и расчетным методом.

УЗИ были собраны и проанализированы в цифровом виде одним и тем же оператором и у каждого обследуемого измеряли параметры не менее трех мышечных пучков, которые затем усредняли и использовали для дальнейшего анализа. Коэффициент вариации трех измерений находился в диапазоне 0–2% [57].

Статистика. Проверка переменных данных на нормальное распределение была выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. Различия переменных данных между фоновыми данными и данными, полученными после разгрузки опорно-двигательного аппарата, анализировали с помощью *t*-критериев независимых выборок. Процент изменения переменных данных при различных условиях был рассчитан как функция от исходной величины. Значимые различия между средними значениями были установлены на уровне 5% и данные выражены как средние \pm ошибка средней.

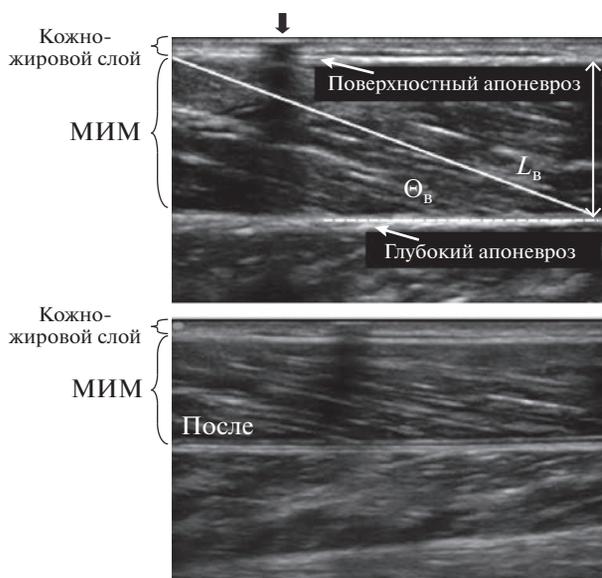


Рис. 1. Стандартные сагитальные ультразвуковые изображения медиальной икроножной мышцы (МИМ).

Ультразвуковой датчик располагался над мышцей на уровне 30%-го расстояния между подколенной складкой и центром боковой лодыжки. Длину волокна измеряли вдоль ультразвуковой сигнальной линии, проведенной параллельно волокну между глубоким и поверхностным апоневрозами. Угол наклона измеряли как угол, образованный линией, проведенной параллельно мышечному волокну между глубоким и поверхностным апоневрозами. Представлен угол (Θ_B) наклона и длина (L_B) волокна между глубоким и поверхностным апоневрозами. Маркер ↓, расположенный между кожей и ультразвуковым датчиком, является ориентиром постоянства датчика во время измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фоновые исследования показали, что сократительные свойства мышц-разгибателей/сгибателей стопы находились в пределах физиологической нормы, и испытуемые по своим функциональным возможностям могли быть охарактеризованы как практически здоровые люди, у которых отсутствовали нервно-мышечные расстройства и которые вели обычный двигательный образ жизни. Опорная разгрузка в течение 3 нед. показала существенные изменения как сократительных функций, так и внутренней архитектуры мышц.

Изменения мышечных функций

Изменение мышечной силы. Сила сокращения мышц-разгибателей стопы после 21-суточной разгрузки значительно снижалась. Так, величина максимального суставного момента (МПС) в среднем уменьшилась с 122.6 ± 33.7 до 99.5 ± 22.7 Н·м при угловой скорости $0^\circ/\text{с}^{-1}$ ($p < 0.001$;

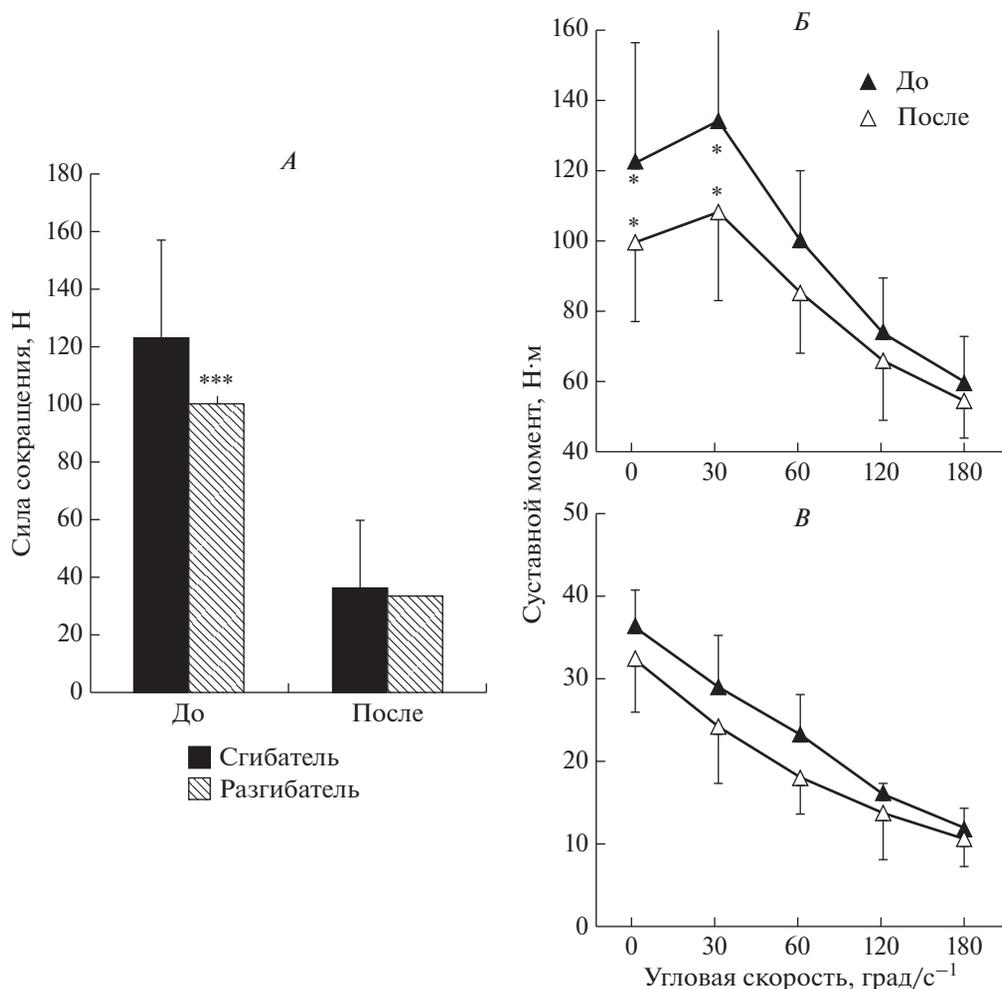


Рис. 2. Влияние 21-суточной “сухой” водной иммерсии на сократительные свойства.

Максимальный суставной момент мышц-разгибателей и сгибателей стопы при выполнении произвольных сокращениях с угловой скоростью 0° при нейтральном положении угла голеностопного сустава до и после разгрузки (А). Скоростно-силовые показатели мышц-разгибателей (две верхних кривых) и сгибателей стопы (две нижних кривых) при выполнении произвольных концентрических движений с разной угловой скоростью до и после разгрузки (Б, В). * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

$n = 8$), что соответствует относительному изменению $18.8 \pm 3.0\%$ (рис. 2), тогда как не было существенных изменений для мышц-сгибателей стопы. Величина максимального суставного момента снижалась с 36.4 ± 4.2 до 32.4 ± 6.6 Н·м при $0^\circ/\text{с}^{-1}$, что соответствует относительному изменению $11.0 \pm 2.3\%$ (рис. 2).

Изменение скоростно-силовых свойств. Анализ данных изменений функций *сила–скорость* показал, что максимальные суставные моменты, развиваемые мышцами-сгибателями и разгибателями стопы при произвольных концентрических движениях, были постоянно ниже фоновых во всем диапазоне угловых скоростей. Более того, обнаружено, что максимальный суставной момент в изокинетических условиях уменьшается как для мышц-разгибателей, так и сгибателей

стопы при увеличении угловой скорости. Рис. 3 иллюстрирует типичную связь отношения “суставной момент–угловая скорость” для мышц-разгибателей и сгибателей стопы. Анализ максимального изометрического суставного момента, развиваемого мышцами на П +1 сут, свидетельствуют о снижении изометрической МПС (рис. 2).

Как и ожидалось, при использовании изокинетической динамометрии определили, что максимальный суставной момент мышц-сгибателей при выполнении произвольных движений при концентрических сокращениях был постоянно меньше по сравнению с исходными данными на всех угловых скоростях (рис. 2). Однако не было обнаружено существенных различий в градиенте снижения максимального суставного момента при выполнении произвольных концентрических движений в низкоскоростном (силовом) ре-

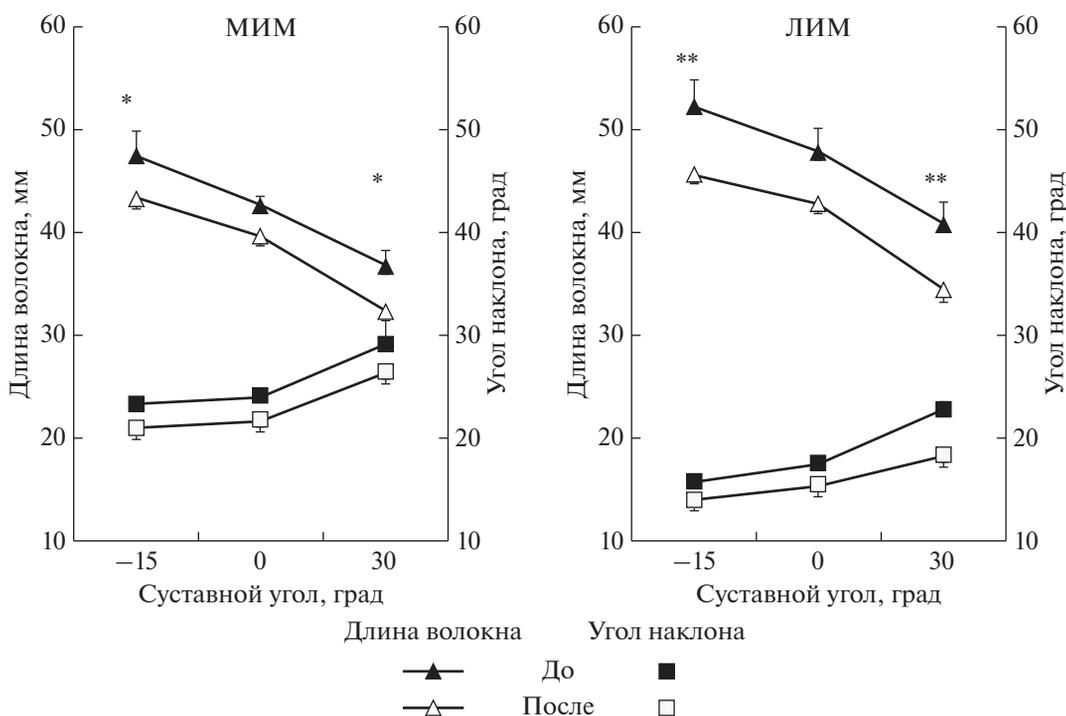


Рис. 3. Архитектура смешанной трехглавой мышцы голени. Изменение длины (L_B) и угла наклона (Θ_B) волокон медиальной икроножной (МИМ, MG) и латеральной икроножной (ЛИМ, LG) мышц как функция угла голеностопного сустава. * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

жиме с угловой скоростью $0^\circ/c^{-1}$ и $30^\circ/c^{-1}$ (11 и 16%, соответственно) и умеренноскоростном и высокоскоростном режимах с угловой скоростью $120^\circ/c^{-1}$ и $180^\circ/c^{-1}$ (14–12% соответственно). Исключение составляют произвольные движения в концентрическом режиме с угловой скоростью $60^\circ/c^{-1}$, когда было обнаружено относительно большее снижение максимального суставного момента (на 20%) (рис. 2, В).

Анализ данных изменения отношения *сила-скорость* мышц-разгибателей голеностопного сустава показал, во-первых, что максимальный суставной момент значительно больше по сравнению с показателем мышц-сгибателей голеностопного сустава (рис. 2, Б). Во-вторых, максимальный суставной момент в мышцах-разгибателях голеностопного сустава значительно уменьшался по всем угловым скоростям, как до, так и после СИ по данным изокинетической динамометрии. Однако анализ градиента изменений суставного момента, развиваемого при разных угловых скоростях в концентрических движениях, обнаружил значительные различия. Так, существенные изменения максимального суставного момента были обнаружены во время концентрических движений в низкоскоростном (силовом) режиме с угловой скоростью $0^\circ/c^{-1}$ (19%), $30^\circ/c^{-1}$ (19%) и $60^\circ/c^{-1}$ (15%) и малозначительные изменения были обнаружены во время концентрических

движений в умеренноскоростном и высокоскоростном режимах с угловой скоростью $120^\circ/c^{-1}$ (11%) и $180^\circ/c^{-1}$ (9%) (рис. 2, Б).

Следует отметить, что максимальные суставные моменты мышц-разгибателей голеностопного сустава изменялись в большей степени, чем у мышц-сгибателей. Большие изменения наблюдались при движениях в концентрическом низкоскоростном режиме с угловой скоростью $0^\circ/c^{-1}$ и $30^\circ/c^{-1}$.

Влияние разгрузки на архитектуру мышц

Длина волокон до СИ. При увеличении положения угла голеностопного сустава с -15° до $+30^\circ$ L_B МИМ снижалась с 47 ± 2 до 37 ± 2 мм, что соответствует относительному изменению 21.3% ($p < 0.01$), а ЛИМ – с 52 ± 2 до 41 ± 1 мм, что соответствует относительному изменению 21.2% ($p < 0.01$) (рис. 3, верхние кривые).

Угол наклона волокон до СИ. При увеличении положения угла голеностопного сустава с -15° до $+30^\circ$ Θ_B МИМ увеличивался с $23^\circ \pm 1^\circ$ до $29^\circ \pm 2^\circ$, что соответствует относительному изменению 26.1% ($p < 0.01$), а ЛИМ – с $16^\circ \pm 1^\circ$ до $22^\circ \pm 2^\circ$, что соответствует относительному изменению 37.5% ($p < 0.05$) (рис. 3, нижние кривые).

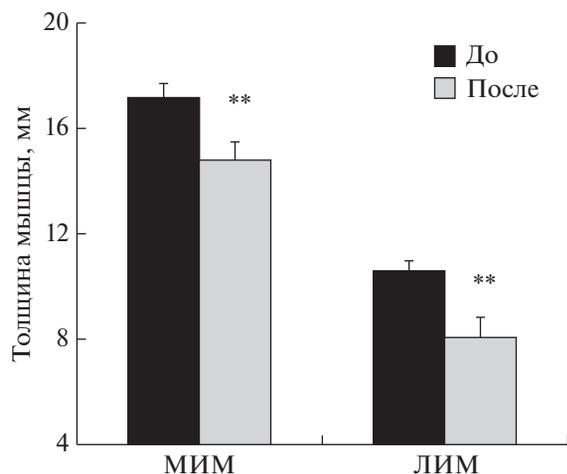


Рис. 4. Изменение толщины смешанной трехглавой мышцы голени.

Толщина медиальной (МИМ, *MG*) и латеральной (ЛИМ, *LG*) икроножных мышц до и после продолжительной иммерсии. Результаты представлены в виде средних значений \pm ошибка средней. ** – $p < 0.01$.

Длина волокон после СИ. При увеличении положения угла голеностопного сустава – с 15° до $+30^\circ$ L_v МИМ уменьшалась с 43 ± 1 до 32 ± 2 мм, что соответствует относительному изменению 25.6% ($p < 0.01$), а ЛИМ – с 45 ± 2 до 34 ± 1 мм, что соответствует относительному изменению 24.4% ($p < 0.01$) (рис. 3, верхние кривые).

Угол наклона волокон после СИ. При увеличении положения угла голеностопного сустава с -15° до $+30^\circ$ Θ_v МИМ увеличивался с $21^\circ \pm 1^\circ$ до $26^\circ \pm 2^\circ$, что соответствует относительному изменению 23.8%, а ЛИМ – с $14^\circ \pm 1^\circ$ до $18^\circ \pm 2^\circ$, что соответствует относительному изменению 28.6% (рис. 3, нижние кривые).

Толщина мышц до и после СИ. До СИ существенная разница в ТМ была обнаружена между МИМ и ЛИМ. Так, ТМ составляла 16.7 ± 0.05 мм в МИМ и 13.1 ± 0.05 мм – в ЛИМ. Снижение ТМ наблюдалось после СИ для всех мышц. По сравнению с исходным уровнем ТМ снижалась на 24.6% в МИМ и на 22.1% – в ЛИМ (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании сравнивались архитектурные характеристики двух мышц нижних конечностей, которые вносят большой вклад в развиваемый суставной момент голеностопного сустава во время произвольных сокращений [56]. Данное исследование показывает значительное ремоделирование мышечной архитектуры основных локомоторных мышц (МИМ и ЛИМ), вызванной длительной разгрузкой опорно-двигательного аппарата. В исследовании впервые одно-

временно выполнены оценка степени изменений сократительных свойств (силовых и скоростно-силовых) мышц-разгибателей и сгибателей стопы, длины и угла наклона волокон (ультразвуковая визуализация) МИМ и ЛИМ у человека в условиях *in vivo* после длительной разгрузки. Основываясь на этих данных, продемонстрированы значительные изменения в ответ на 21-суточную разгрузку, о чем свидетельствуют уменьшение длины и угла наклона мышечных волокон и уменьшение силы сокращения мышцы.

Максимальная мышечная сила. После 21-суточной разгрузки отмечается снижение максимального суставного момента (18%), развиваемого мышцами-разгибателями стопы (рис. 2). Сопоставимые изменения (20–23%) оценивали для уменьшения максимальной динамической мышечной силы, применяя изокинетическую динамометрию [57–59]. Предыдущие исследования продемонстрировали аналогичные изменения в максимальной силе мышц трехглавой мышцы голени (ТМГ) после СИ [57–59] или КП [60, 61].

В настоящем исследовании меньшие изменения МПС (18%) противоречат ранее полученным результатам исследований с разгрузкой (7 сут), в которых были обнаружены большие изменения МПС (на 34%), основанные на регистрации активности отдельной мышцы [16, 60–63]. Меньшее изменение сократительных свойств, регистрируемых с помощью изокинетической динамометрии, свидетельствуют об активации мышц-антагонистов [64] и снижение роли эфферентного вклада в активацию этих мышц [64–66]. В условиях нормальной гравитации эфферентный вход имеет относительно низкую интенсивность, но, по видимому, его роль увеличивается в условиях сниженной гравитации, когда опорная нагрузка как триггер, вызывающая важные события в опорно-двигательной системе, отсутствует, автоматически подавляя тоническую активность, вызывая ряд физиологических и структурных вторичных эффектов. Это первый и самый очевидный фактор. Кроме того, уменьшение длины и угла наклона мышечных волокон, как это наблюдалось в настоящем исследовании, может вызвать сдвиг в отношении *момент-суставной угол*, что может быть дополнительным фактором, способствующим снижению суставного момента (МПС). Во-вторых, уменьшение силы сокращения мышц после разгрузки не может быть объяснено исключительно уменьшением размера мышцы [67, 68]. Снижение способности к активации мышц, которое часто оказывается под угрозой из-за хронического неиспользования [15, 17, 61, 69], также является потенциальным фактором. И, наконец, третий фактор, потенциально способствующий снижению силы мышц, это уменьшение удельного напряжения отдельных мышечных волокон. Хотя это и не оценивалось в настоящем исследо-

вании, но такие данные были обнаружены после жесткого постельного режима [70], и считается, что это связано с уменьшением количества активных поперечных мостиков, что до некоторой степени предполагает уменьшение плотности миофибрилл, а не силы на отдельный поперечный мостик [71]. Наконец, что не менее важно, это изменения в эластических свойствах сухожилия мышцы. Поскольку сухожилие влияет на длину мышечного волокна [72], что, в конечном итоге, влияет и на генерирование общей силы мышцы. Изменения жесткости МСК оказывает существенное влияние на общую длину мышцы и, соответственно на длину мышечных волокон [62, 63, 73] и в конечном итоге влияет на выработку силы. Более того, изменение жесткости МСК повлияет и на скорость передачи сократительной силы на скелет, что приведет к увеличению деформации сухожилия при данном уровне силы, действующей на мышцу. Хотя это и не оценивалось в настоящем исследовании, но изменение жесткости МСК было обнаружено после длительного пребывания в условиях постельного режима [12, 62, 63, 73].

В настоящем исследовании, как показывают полученные данные, угол наклона мышечных волокон после разгрузки был изменен в меньшей степени. Сила мышцы, как известно, увеличивается пропорционально величине угла Sin наклона волокна мышцы [74, 75]. С другой стороны, эффект развивающейся силы сокращения, действуя на апоневроз или сухожилие, уменьшится, когда угол наклона значительно увеличится и, таким образом, сила мышцы уменьшится пропорционально величине угла Cos наклона волокна мышцы. От результата этих двух антагонистических эффектов максимальная сила сокращения мышцы будет увеличиваться с увеличением угла наклона волокна мышцы, ограничивающийся верхним пределом 45° [74, 75]. Действительно, *S. Ikegawa et al.* [76] сообщили, что была обнаружена отрицательная корреляция между углом наклона и силой сокращения мышцы. Меньшее изменение угла наклона мышечных волокон после разгрузки частично компенсирует потерю силы из-за более эффективной передачи силы на сухожилие. Таким образом, это указывает, что адаптация к условиям разгрузки мышечного аппарата, происходящая в мышце и МСК, сопровождается уравниванием этих двух факторов для поддержания постоянным функциональный диапазон мышцы.

Концепция, обсуждаемая в контексте влияние СИ, заключается в том, что механическая разгрузка изменяет активацию и характер рекрутированных двигательных единиц, что влияет на мышечный результат в тестовых движениях. Простейшие условия для оценки адаптации сократительной функции мышц обеспечиваются изомет-

рическими сокращениями, при которых длина мышц остается постоянной. Однако длина мышцы и нагрузка могут уменьшаться или увеличиваться в зависимости от внешних условий во время движений *in vivo*. Несмотря на свою сложность, связь между силой и скоростью на определенном уровне активации предсказуема для многих скелетных мышц, учитывая, что архитектура мышц и механика движения известны. Хотя функция и работоспособность мышц изменяются в условиях микрогравитации, основные механизмы, генерирующие мышечную силу, сохраняются [77]. Потенциал силы несколько выше, когда активированная мышца удлиняется при нулевой скорости. Следует также отметить, что сила уменьшается с увеличением скорости сокращения, и, наоборот, максимальная скорость увеличивается, когда сократительным элементам мышцы предьявляется минимальная нагрузка.

Влияние разгрузки на соотношение сила—скорость в ненагруженных условиях. Соотношение сила—скорость мышцы показывает увеличение силы, возникающей при уменьшении скорости сокращения, и наоборот [37–39, 78]. Визуально форма кривых, описывающая изменение длины пучков (волокон) и угла наклона волокон, были похожи между МИМ и ЛИМ. Данные результаты можно объяснить тем фактом, что ахиллово сухожилие является общим для указанных мышц [79], и что эти мышцы-синергисты сгибателей стопы демонстрируют механическое взаимодействие через их общий эпимизий [80]. Более того, было показано, что икроножные мышцы имеют сходную типологию [81] и архитектуру [82].

При динамических сокращениях длина мышцы укорачивается, когда сила мышцы преодолевает сопротивление. Показано, что максимальная скорость укорачивания мышцы пропорциональна длине мышечного волокна [83]. Это связано с тем, что длина волокон отражает количество саркомеров в серии, а скорость сокращения (укорочение) мышц является суммой скоростей укорачивания саркомеров в серии. Кроме того, угол наклона волокон также может влиять на скорость и силу сокращения мышц. Если угол наклона остается постоянным во время сокращения, скорость сокращения мышцы будет меньше, чем скорость сокращения мышечных волокон. Можно предположить, что изменение длины волокна МИМ и ЛИМ в зависимости от сокращения (т.е. при угловой скорости $120^\circ/\text{с}^{-1}$ и заметном укорочении волокна при угловой скорости $180^\circ/\text{с}^{-1}$ при нейтральном положении голеностопного сустава) является первопричиной в различиях сократительных способностей.

После 21-суточной разгрузки наблюдалась значительная потеря силы мышцы и изменение внутренней архитектуры мышц. Длина и угол

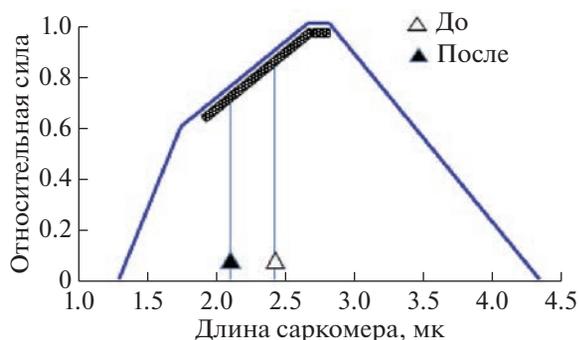


Рис. 5. Расчетные длины саркомеров медиальной икроножной мышцы (МИМ), которые были оценены путем деления длины волокна на среднее количество саркомеров в серии волокна [84] и наложено на соотношение *сила–длина* для мышц человека, полученное на основе данных [86].

Точки пересечения зависимости “*сила–длина*” и вертикальные линии показывают потенциал саркомера, генерирующий силу, на каждой длине. Заштрихованная линия под восходящей частью и участком плато кривой представляет рабочий диапазон саркомеров МИМ в данном исследовании, предполагая, что оптимальные углы голеностопного сустава для создания силы соответствуют длине саркомера 2.6 мк.

наклона волокон были уменьшены, что свидетельствует об утрате как последовательно, так и параллельно расположенных саркомеров, соответственно. Потеря последовательно расположенных саркомеров означает, что, хотя каждый саркомер будет укорачиваться на ту же абсолютную величину, но общее укорачивание всего волокна будет уменьшено, что вероятно, повлияет как на соотношение *сила–длина*, так и на соотношение *сила–скорость*.

Длина волокон была различной при изокINETических скоростях 0° , 30° , 120° и $180^\circ/\text{с}$. Различия в длине волокон будут соответствовать различиям в длине саркомеров, которые расположены последовательно внутри волокна, соответственно. Поскольку длина саркомера является основным фактором, определяющим потенциал генерирования мышечной силы [84], то для оценки длины саркомера при максимальной силе, мы разделили длину волокна на количество саркомеров, соединенных последовательно в волокне МИМ (17.600 [85]) и результат наложили на соотношение *сила–длина* саркомера мышц человека [86] (рис. 5). Длины саркомеров достигали восходящей части в характеристической кривой *сила–длина* и саркомеры в состоянии покоя имели больший силовой потенциал, чем после разгрузки. При быстрых концентрических движениях ($120^\circ/\text{с}$, $180^\circ/\text{с}$) саркомеры после разгрузки имели более высокий потенциал силы, чем при медленных концентрических движениях ($0^\circ/\text{с}$, $30^\circ/\text{с}$) после разгрузки. Таким образом, разница в длинах волокон между двумя положениями может быть

фактором, объясняющим одинаковые силы сухожилий при быстрых концентрических движениях и меньшую силу при медленных концентрических движениях.

При обсуждении отношения *сила–длина* было использовано постоянное значение 17.600 для всех испытуемых в качестве постоянного числа саркомеров МИМ. Однако среднее количество саркомеров в МИМ человека варьирует от 15.333 до 18.500 (15.333 [87]; 16.614 [88]; 17.614 [85]; 18.400 [89]; 18.500 [90]). Следовательно, возможно, что межличностная вариабельность числа саркомеров может влиять на обсуждение, основанное на оценке длины саркомера. В настоящем исследовании для оценки саркомеров была использована величина на большем числе трупов ($n = 8$) и близка к значению, указанному в настоящем исследовании. Таким образом, межличностная изменчивость числа саркомеров не будет иметь большого влияния на обсуждение, основанное на оценке длин саркомера.

Угол наклона и длина мышечных волокон. Анализ полученных результатов настоящего исследования показал, что разгрузка опорно-двигательного аппарата привела к заметному уменьшению угла наклона и длины мышечных волокон и толщины МИМ и ЛИМ. После СИ, как толщина мышц, длина, так и угол наклона мышечных волокон были уменьшены, что позволяет предполагать потерю как последовательно, так и параллельно расположенных саркомеров. Это наблюдение согласуется с предыдущими результатами в условиях неиспользования [37–39, 72]. Потеря саркомеров предполагает, что рабочий диапазон каждого саркомера становится слишком большим. Когда рабочий диапазон саркомера превышает 3.65 мк, то нити актина и миозина при таком расстоянии перестают взаимодействовать [84], другими словами, волокна не способны развивать силу и мышечная сила не может быть произведена. Это обстоятельство, вероятно, влияет на соотношение *длина–сила* и *скорость–сила*. Уменьшение длины волокна изменит длину, при которой саркомер работает при любой длине *мышца–сухожилие* [91]. В результате саркомерам, возможно, придется функционировать на большей длине, характеристическая кривая *растяжение–длина* изменится, и сдвиг от оптимальной длины саркомера в соотношении *длина–натяжение* уменьшит активное напряжение для этих саркомеров, уменьшив тем самым общую силу мышечного сокращения.

Уменьшение длины волокон и увеличение угла наклона с увеличением длины мышцы можно рассматривать как фактор при объяснении “слабости” мышечной ткани [78]. В настоящем исследовании уменьшение длины волокон при пассивном сгибании подошвы от -15° до $+30^\circ$ предполагает, что мышечные волокна постепенно

становятся “слабее” с увеличением угла голеностопного сустава. Анализ результатов показал, что после 3-недельной разгрузки изменение положения угла в голеностопном суставе с -15° до $+30^\circ$ длина волокон МИМ и ЛИМ снизились на 11, 16 и 11, 3%, а угол наклона волокон — на 32, 24 и 19, 11% соответственно. После 23 дней одностороннего “вывешивания” нижней конечности *O.R. Seynnes et al.* [92] сообщили, что угол наклона и длина волокон ЛИМ были снижены на 5 и 4%, соответственно. После аналогичного по продолжительности постельного режима *Y. Kawakami et al.* [93] сообщили, что угол наклона волокон МИМ и ЛИМ были снижены на 7 и 5%, соответственно. Интересно, что *N.D. Reeves et al.* [94] сообщили о 10 и 13% снижении, соответственно, длины и угла наклона волокон МИМ после 90 дней постельного режима. Кроме того, учитывая то, что в наших экспериментальных условиях ТМГ была не растянута и не напряжена, то такое состояние можно ассоциировать с физиологическим укорочением, и, можно предположить, что общее число последовательно расположенных саркомеров было снижено [95]. Это, возможно, и способствовало уменьшению толщины мышцы и угла наклона волокон. Кроме того, “флексорное” положение, или иными словами, поза “эмбриона”, наблюдаемое в условиях микрогравитации [96], устанавливала стопу в слегка согнутую позицию, и это обстоятельство усиливало эффект, наблюдаемый в МИМ и ЛИМ. Уменьшение длины волокон связано с уменьшением количества саркомеров последовательно соединенных, снижая способность генерировать силу и мощность мышц, что согласуется с ранее полученными данными [26].

Кроме того, уменьшение угла наклона волокон должно сделать мышцу относительно “слабой”, потому что, во-первых, теряются параллельно расположенные саркомеры. Во-вторых, уменьшение длины волокон приводит к тому, что саркомеры функционируют на большей длине, что ставит под угрозу общую выработку силы. Для поддержания постоянной абсолютной силы потребуется набирать большее количество двигательных единиц, что может привести к быстрой мышечной утомляемости.

Более низкий угол наклона мышечных волокон, наблюдаемый после разгрузки [37–40], частично компенсирует потерю силы, потому что передача силы на сухожилие становится более эффективной, несмотря на снижение жесткости МСК [62, 63, 73]. Такое снижение жесткости наблюдалось, на самом деле, у испытуемых после длительного воздействия условий, имитирующих микрогравитацию [62, 63], либо после пребывания в условиях реальной микрогравитации [97]. Снижение жесткости МСК при разгрузке указывает на то, что требуется гораздо большая деформация сухожилия для создания необходимой си-

лы сокращения. Это обстоятельство изменит отношение *длина–напряжение*, сместив кривую зависимости силы сокращения мышечных волокон от расстояния между соседними пластинами Z влево, и, таким образом, сила мышечного сокращения будет снижена [84].

Возможным недостатком исследования является уменьшение толщины мышц после разгрузки, вызванное уменьшением длины пучка в икроножных мышцах, что, возможно, частично компенсируется большим потенциалом мощности исследованных мышц, которая в основном определяется ФППС [48], оцениваемая в настоящем исследовании соотношением между квадратом ТМ и длиной волокна [54]. Индекс ФППС является той переменной величиной, которая высоко коррелирует с пиковой мощностью мышц, что подтверждается данными и корреляциями, о которых сообщалось ранее [98].

Меньшая ТМ и угол наклона в мышце связан с меньшим количеством параллельных саркомеров, генерирующих соответственно меньшую силу мышцы [99]. Более того, меньшая длина волокон в мышце будет связана с меньшим количеством саркомеров, соединенных последовательно, и меньшую скорость укорачивания, диапазон силы, большие потери силы при высоких скоростях укорочения и даже меньшую способность производить мощность [48, 99, 100]. Таким образом, морфологические характеристики мышц могли бы объяснить, по крайней мере, частично, различия в сократительных свойствах, обнаруженных в настоящем исследовании, поскольку на икроножные мышцы приходится 38% общего генерируемого суставного момента голеностопного сустава во время максимального произвольного сокращения [56].

Насколько нам известно, это первое исследование, которое показывает нелинейные отношения между архитектурными переменными мышц (рис. 6). В двух проанализированных мышцах наблюдалась высокая взаимосвязь между индексом ФППС и углом наклона волокон ($r^2 = 0.96–0.97$, $p < 0.001$), хотя в одной из проанализированных мышц (ЛИМ) наблюдалась тенденция к экспоненциальной взаимосвязи между индексом ФППС и углом наклона волокон ($r^2 = 0.89–0.96$, $p < 0.001$). Углы наклона МИМ и ЛИМ до разгрузки увеличивались с большим увеличением (особенно для МИМ) с наибольшим индексом ФППС, в то время как после разгрузки углы наклона показывали иную тенденцию, особенно для МИМ: с меньшим увеличением по мере увеличения индекса ФППС. После разгрузки углы наклона ЛИМ обнаруживают тенденцию экспоненциального увеличения, с меньшим увеличением по мере увеличения индекса ФППС. Тем не менее, нелинейный подход, вероятно, лучше объяснил бы

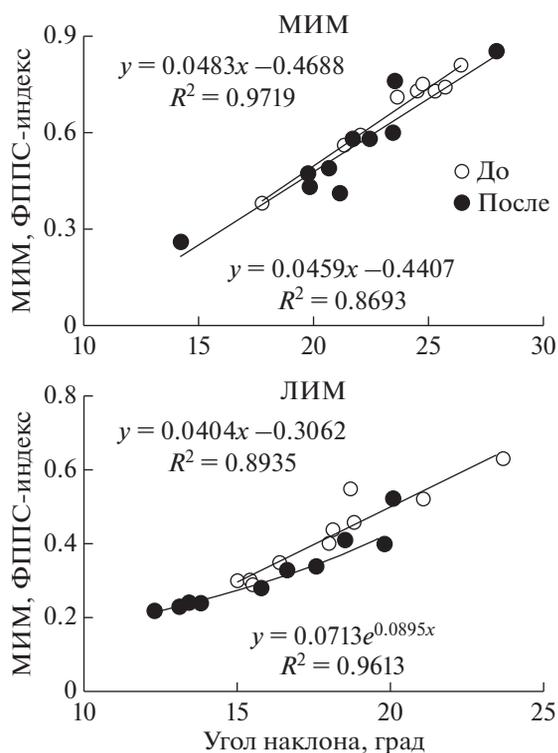


Рис. 6. Взаимосвязь между ФППС-индексом и углом наклона волокон в двух исследованных мышцах. ФППС – физиологическая площадь поперечного сечения.

биологическую значимость в случае экстремального поведения людей. С нашей точки зрения, основными ограничениями настоящего исследования являются исследования, которые показали, что изменения механических характеристик сухожилия мышц и МСК, в целом, также играют значительную роль в различиях производительности силы. Показано снижение жесткости и продолжительный механический гистерезис в сухожилиях мышц человека *in vivo* после продолжительного периода неупотребления [12, 94, 101] и подобные результаты наблюдаются у пациентов с повреждением спинного мозга [102]. Таким образом, изменение архитектуры мышц может объяснить, по крайней мере, частично, различия в снижении их функций, обнаруженных в настоящем исследовании. Поскольку ТМГ вносит основной вклад в работу, выполняемую во время локомоций, то, вероятно, большая часть снижения функций мышцы объясняется уменьшением нервной активности [17, 60].

В настоящем исследовании относительно больших изменения в мышечной архитектуре позволяют предположить, что разгрузка мышечного аппарата, вызванная СИ, оказывает значительно больший эффект, о котором сообщалось ранее [30, 75]. Исследование показывает, что значи-

тельное remodelирование мышечной архитектуры основных локомоторных мышц (МИМ и ЛИМ) сопровождается мышечной атрофией, вызванной длительной (3-недельной) разгрузкой и снижением сократительных свойств. Уменьшение толщины мышц наблюдалось и в других исследованиях при разгрузке и, вероятно, в основном является следствием снижения синтеза миофибрилярного белка [103, 104] и первоначального увеличения деградации белка [105]. Показано, что мышцы, составляющие сложную ТМГ, обычно поражаются в большей степени, чем мышцы, расположенные на передней поверхности голени [28, 29]. Более высокая восприимчивость к атрофии МИМ, по сравнению с передней большеберцовой мышцей, может быть связана со степенью нагрузки, которую испытывают обе мышцы во время нормальной ежедневной активности как для поддержания массы тела, так и продвижения тела вперед при локомоции. МИМ, будучи двухсуставной мышцей, подвергается воздействию голеностопного и коленного суставов в условиях нормогравиации. Таким образом, снятие мышечной нагрузки под воздействием СИ может привести к большей атрофии мышц-разгибателей стопы.

Результаты исследования показывают, что строение мышц изменяется после разгрузки, что подтверждается предыдущими исследованиями [11, 30] и, в частности, предполагается потеря как последовательных, так и параллельно расположенных саркомеров в серии. Ожидается, что уменьшение длины волокон повлияет на длину, с которой саркомеры будут работать при любой длине *мышца-сухожилие* [78]. Это может привести к тому, что саркомеры будут работать при большей длине, чем ранее, и рабочий диапазон может сместиться от их оптимальной длины, что приведет к снижению выработки силы для этих саркомеров.

Считается, что remodelирование саркомеров, т.е. добавление или удаление последовательно и параллельно расположенных саркомеров, вызвано изменениями в структурах, участвующих в механо-преобразовании [78], опосредованными двумя основными путями [106]. Первый путь заключается в передаче механического стимула во внеклеточный матрикс и цитоскелет, который напрямую влияет на синтез белка или косвенно через деформацию ядра [107]. Во втором пути синтез белка индуцируется механохимическим преобразованием сигнала, где механический сигнал преобразуется в химический сигнал через костамерные комплексы. Считается, что фосфорилирование костамерного фермента FAK посредством механического нагружения, приводит к регуляции количества саркомера в нисходящем направлении [44]. *M.D. de Boer et al.* [20] показали, что активность FAK была снижена после 23 дней суспензии нижних конечностей, что привело к

гипотезе о том, что костамеры также могут играть важную роль в изменении числа саркомеров при неиспользовании в результате снижения механической нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные настоящего исследования показывают ухудшение структурных и функциональных свойств мышц в результате воздействия 3-недельной разгрузкой. Продолжительная разгрузка изменила архитектуру МИМ и ЛИМ. Различия в длине волокон и угле наклона волокон, которые наблюдались в мышцах, могут быть связаны с различиями в выработке силы и в эластических свойствах сухожилий и апоневрозов. Приведенные выше выводы имеют клиническое значение в плане реабилитации опорно-двигательной системы после разгрузки в моделях наземных или в реальных условиях микрогравитации. В совокупности нынешние данные позволяют предположить, что архитектура и сократительная способность перистых мышц человека взаимосвязаны. Это взаимодействие, по-видимому, включает специфические адаптационные реакции, вызванные разгрузкой мышечной системы.

Результаты настоящего исследования должны способствовать разработке более эффективных и основанных на фактических данных протоколов реабилитации после длительных КП.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

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

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (Соглашение № 075-1502020-919).

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем добровольцам исследования за их приверженность и активное участие в исследовании, медицинскому и инженерному персоналу за вклад в организацию исследования и многим неназванным коллегам за помощь в проведении исследований.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baker E.S., Barratt M.R., Wear M.L. Human Response to Space Flight / Principles of Clinical Medicine for Space Flight. Herausgeber: Barratt M.R., Lee P.S., 2000. P. 27.
2. Ploutz-Snyder L., Ryder J., English K., Haddad F.K.B. Evidence report: Risk of impaired performance due to reduced muscle mass, strength, and endurance. HRP 47072, NASA Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, Texas, 2015. P. 1.
3. Sibonga J.D., Cavanagh P.R., Lang T.F. et al. Adaptation of the skeletal system during long-duration spaceflight // Clin. Rev. Bone Min. Metab. 2008. V. 5. P. 249.
4. Vico L., Collet P., Guignandon A. et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts // Lancet. 2000. V. 355. № 9215. P. 1607.
5. Adams G.R., Caiozzo V.J., Baldwin K.M. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95. № 6. P. 2185.
6. Capelli C., Antonutto G., Kenfack M.A. et al. Factors determining the time course of $VO_{2(max)}$ decay during bedrest: implications for $VO_{2(max)}$ limitation // Eur. J. Appl. Physiol. 2006. V. 98. № 2. P. 152.
7. Ferretti G., Berg H.E., Minetti A.E. et al. Maximal instantaneous muscular power after prolonged bed rest in humans // J. Appl. Physiol. 2001. V. 90. № 2. P. 431.
8. Rittweger J., Felsenberg D., Maganaris C.N., Ferretti J.L. Vertical jump performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up // Eur. J. Appl. Physiol. 2007. V. 100. № 4. P. 427.
9. Blaber A.P., Goswami N., Bondar R.L., Kassam M.S. Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight // Stroke. 2011. V. 42. № 7. P. 1844.
10. Mader T.H., Gibson C.R., Pass A.F. et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight // Ophthalmology. 2011. V. 118. № 10. P. 2058.
11. Kawakami Y., Akima H., Kubo K. et al. Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise // Eur. J. Appl. Physiol. 2001. V. 84. № 1–2. P. 7.
12. Kubo K., Akima H., Kouzaki M. et al. Changes in the elastic properties of tendon structures following 20 days bed-rest in humans // Eur. J. Appl. Physiol. 2000. V. 83. № 6. P. 463.
13. LeBlanc A., Gogia P., Schneider V. et al. Calf muscle area and strength changes after five weeks of horizontal bed rest // Am. J. Sport Med. 1988. V. 16. № 6. P. 624.
14. Antonutto G., Capelli C., Girardis M. et al. Effects of microgravity on maximal power of lower limbs during very short efforts in humans // J. Appl. Physiol. 1999. V. 86. № 1. P. 85.
15. Duchateau J. Bed rest induces neural and contractile adaptations in triceps surae // Med. Sci. Sports Exerc. 1995. V. 27. № 12. P. 1581.

16. *Koryak Yu.* Electromyographic study of the contractile and electrical properties of the human triceps surae muscle in a simulated microgravity environment // *J. Physiol.* 1988. V. 510. Pt. 1. P. 287.
17. *Ruegg D.G., Kakebeeke T.H., Gabriel J.P., Bennefeld M.* Conduction velocity of nerve and muscle fiber action potentials after a space mission or a bed rest // *Clin. Neurophysiol.* 2003. V. 114. № 1. P. 86.
18. *Fitts R.H., Romatowski J.G., Peters J.R. et al.* The deleterious effects of bed rest on human skeletal muscle fibers are exacerbated by hypercortisolemia and ameliorated by dietary supplementation // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. V. 293. № 1. P. C313.
19. *Trappe S., Trappe T., Gallagher P. et al.* Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise // *J. Physiol.* 2004. V. 557. Pt. 2. P. 501.
20. *De Boer M.D., Maganaris C.N., Seynnes O.R. et al.* Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men // *J. Physiol.* 2007. V. 583. Pt. 3. P. 1079.
21. *Koryak Yu.* Influence of simulated microgravity on mechanical properties in the human triceps surae muscle *in vivo*. I: Effect of 120 days of bed-rest without physical training on human muscle musculo-tendinous stiffness and contractile properties in young women // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014. V. 114. № 5. P. 1025.
22. *Koryak Yu.* Influence of simulated microgravity on mechanical properties in the human triceps surae muscle *in vivo*. II: Effect of 120 days of bed-rest with physical training on human muscle contractile properties and musculo-tendinous stiffness in young women // *Central Eur. J. Sport Sci. Med.* 2015. V. 11. № 3. P. 125.
23. *Maganaris C.N., Reeves N.D., Rittweger J. et al.* Adaptive response of human tendon to paralysis // *Muscle Nerve.* 2006. V. 33. № 1. P. 85.
24. *LeBlanc A., Lin C., Shackelford L. et al.* Muscle volume, MRI relaxation times (T2), and body composition after spaceflight // *J. Appl. Physiol.* 2000. V. 89. № 6. P. 2158.
25. *Tesch P.A., Berg H.E., Bring D. et al.* Effects of 17-day spaceflight on knee extensor muscle function and size // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005. V. 93. № 4. P. 463.
26. *Narici M., Cerretelli P.* Changes in human muscle architecture in disuse-atrophy evaluated by ultrasound imaging // *J. Gravit. Physiol.* 1998. V. 5. № 1. P. P73.
27. *Sargeant A.J., Davies C.T., Edwards R.H. et al.* Functional and structural changes after disuse of human muscle. // *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977. V. 52. № 4. P. 337.
28. *Akima H., Kubo K., Imai M. et al.* Inactivity and muscle: effect of resistance training during bed rest on muscle size in the lower limb // *Acta Physiol. Scand.* 2001. V. 172. № 4. P. 269.
29. *Alkner B.A., Tesch P.A.* Efficacy of a gravity-independent resistance exercise device as a countermeasure to muscle atrophy during 29-day bed rest // *Acta Physiol. Scand.* 2004. V. 181. № 3. P. 345.
30. *Reeves N.J., Maganaris C.N., Ferretti G., Narici M.V.* Influence of simulated microgravity on human skeletal muscle architecture and function // *J. Gravit. Physiol.* 2002. V. 9. № 1. P. P153.
31. *di Prampero P.E., Narici M.V.* Muscles in microgravity: from fibres to human motion // *J. Biomech.* 2003. V. 36. № 3. P. 403.
32. *Blazevich A.J.* Effects of physical training and detraining, immobilisation, growth and aging on human fascicle geometry // *Sports Med.* 2006. V. 36. № 12. P. 1003.
33. *Blazevich A.J., Cannavan D., Coleman D.R., Horne S.* Influence of concentric and eccentric resistance training on architectural adaptation in human quadriceps muscles // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 5. P. 1565.
34. *Lynn R., Morgan D.L.* Decline running produces more sarcomeres in rat vastus intermedius muscle fibers than does incline running // *J. Appl. Physiol.* 1994. V. 77. № 3. P. 1439.
35. *Noorkoiv M., Nosaka K., Blazevich A.J.* Neuromuscular adaptations associated with knee joint angle-specific force change // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2014. V. 46. № 8. P. 1525.
36. *Reeves N.D., Maganaris C.N., Longo S., Narici M.V.* Differential adaptations to eccentric versus conventional resistance training in older humans // *Exp. Physiol.* 2009. V. 94. № 7. P. 825.
37. *Koryak Yu.* Influence of long-duration space flight on human skeletal muscle architecture and function. — A pilot study // *Amer. Sci. J.* 2016. № 5. P. 7.
38. *Koryak Yu.A.* Architectural and functional specifics of the human triceps surae muscle *in vivo* and its adaptation to microgravity // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 126. № 4. P. 880.
39. *Koryak Yu.A.* Changes in human skeletal muscle architecture and function induced by extended spaceflight // *J. Biomech.* 2019. V. 97. P. 109408.
40. *Коряк Ю.А., Кузьмина М.М., Бережинский И.В., Коваленко В.М.* Продолжительная электромиостимуляционная тренировка мышц у человека в условиях механической разгрузки двигательного аппарата и ее влияние на архитектуру и функцию трехглавой мышцы голени // *Фундамент. исслед.* 2010. № 3. С. 68.
41. *Gans C., Bock W.J.* The functional significance of muscle architecture — a theoretical analysis // *Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch.* 1965. V. 38. P. 115.
42. *Gans C., Gaunt A.S.* Muscle architecture in relation to function // *J. Biomech.* 1991. V. 24. Suppl. 1. P. 53.
43. *Maganaris C.N., Baltzopoulos V., Sargeant A.J.* Changes in Achilles tendon moment arm from rest to maximum isometric plantarflexion: observations in man // *J. Physiol.* 1998. V. 510. Pt. 3. P. 977.
44. *Friederich J.A., Brand R.A.* Muscle fiber architecture in the human lower limb // *J. Biomech.* 1990. V. 23. № 1. P. 91.
45. *Шульженко Е.В., Виль-Вильямс И.Ф.* Возможность проведения длительной водной иммерсии методом “сухого” погружения // *Космич. биол. и авиакосмич. мед.* 1976. Т. 10. № 2. С. 82.
46. *Brown L.E., Weir J.P.* ASEP procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power // *J. Exerc. Physiol. Online.* 2001. V. 4. № 3. P. 1.

47. Kawakami Y., Ichinose Y., Fukunaga T. Architectural and functional features of human triceps surae muscles during contraction // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 85. № 2. P. 398.
48. Fukunaga T., Roy R.R., Shellock F.G. et al. Physiological cross-sectional area of human leg muscles based on magnetic resonance imaging // *J. Orthop. Res.* 1992. V. 10. № 6. P. 926.
49. Berg H.E., Tedner B., Tesch P.A. Changes in lower limb muscle cross-sectional area and tissue fluid volume after transition from standing to supine // *Acta Physiol. Scand.* 1993. V. 148. № 4. P. 379.
50. Csapo R., Alegre L.M., Baron R. Time kinetics of acute changes in muscle architecture in response to resistance exercise // *J. Sci. Med. Sport.* 2011. V. 14. № 3. P. 270.
51. Ando R., Taniguchi K., Saito A. et al. Validity of fascicle length estimation in the vastus lateralis and vastus intermedius using ultrasonography // *J. Electromyog. Kinesiol.* 2014. V. 24. № 2. P. 214.
52. Finni T., Ikegaw Sh., Lepola V., Komi P. In vivo behavior of vastus lateralis muscle during dynamic performances // *Eur. J. Sport Sci.* 2001. V. 1. № 1. P. 1.
53. Reeves N.D., Narici M.V., Maganaris C.N. Effect of resistance training on skeletal muscle-specific force in elderly humans // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 96. № 3. P. 885.
54. Blazeovich A.J., Gil N.D., Zhou Sh. Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo // *J. Anat.* 2006. V. 209. № 3. P. 289.
55. Narici M.V., Binzoni T., Hiltbrand E. et al. Human gastrocnemius muscle architecture from rest to the contracted state // *J. Physiol.* 1994. V. 475. 17 p.
56. Narici M.V., Landoni L., Minetti A.E. Assessment of human knee extensor muscles stress from in vivo physiological cross-sectional area and strength measurement // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1992. V. 65. № 5. P. 438.
57. Reeves N.D., Narici M.V. Behavior of human muscle fascicles during shortening and lengthening contractions in vivo // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 95. № 3. P. 1090.
58. Murray M.P., Guten G.N., Baldwin J.M., Gardner G.M. A comparison of plantar flexion torque with and without the triceps surae // *Acta Orthop. Scand.* 1976. V. 47. № 1. P. 122.
59. Григорьева Л.С., Козловская И.Б. Влияние семисуточной опорной разгрузки на скоростно-силовые свойства скелетных мышц // *Косм. биол. и авиакосмич. мед.* 1983. Т. 17. № 4. С. 21.
60. Григорьева Л.С., Козловская И.Б. Влияние невесомости и гипокинезии на скоростно-силовые свойства мышц человека // *Космич. биол. и авиакосмич. мед.* 1987. Т. 21. № 1. С. 27.
61. Григорьева Л.С., Козловская И.Б. Сравнительный анализ влияний невесомости и ее моделей на скоростно-силовые свойства и тонуса скелетных мышц человека // *Космич. биол. и авиакосмич. мед.* 1984. Т. 18. № 6. С. 22.
62. Koryak Yu. Electrically evoked and voluntary properties of the human triceps surae muscle: effects of long-term spaceflights // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 2001. V. 26. № 1–2. P. 21.
63. Коряк Ю.А. Нервно-мышечная адаптация к кратковременным и продолжительным космическим полетам человека / Под ред. Григорьева А.И., Ушакова И.Б. Российский сегмент. М.: ИМБП РАН, 2011. Т. 2. С. 93.
64. Мартыанов В.А. Степень использования скоростно-силовых возможностей нервно-мышечного аппарата при произвольных усилиях // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова.* 1974. Т. 60. № 9. С. 1416.
65. Мартыанов В.А., Копылов Ю.А., Гнутов М.И. Степень использования возможностей мышечного аппарата при максимальном произвольном усилии // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова.* 1972. Т. 58. С. 1390.
66. Мартыанов В.А., Коряк Ю.А. Повышение произвольной силы под действием дополнительно вызванных афферентных влияний // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова.* 1973. Т. 59. С. 1756.
67. Ploutz-Snyder L.L., Tesch P.A., Crittenden D.J., Dudley G.A. Effect of unweighting on skeletal muscle use during exercise // *J. Appl. Physiol.* 1995. V. 79. № 1. P. 168.
68. Tesch P.A., Trieschmann J.T., Ekberg A. Hypertrophy of chronically unloaded muscle subjected to resistance exercise // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 96. № 4. P. 1451.
69. Koryak Yu. Contractile properties of the human triceps surae muscle during simulated weightlessness // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995. V. 70. № 4. P. 344.
70. Trappe S., Trappe T., Gallagher P. et al. Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise // *J. Physiol.* 2004. V. 557. Pt. 2. P. 501.
71. Widrick J.J., Knuth S.T., Norenberg K.M. et al. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres // *J. Physiol.* 1999. V. 516. Pt. 3. P. 915.
72. Narici M.V., Maganaris C.N. Adaptability of elderly human muscles and tendons to increased loading // *J. Anat.* 2006. V. 208. № 4. P. 433.
73. Коряк Ю.А. Продолжительное пребывание в условиях невесомости и ее влияние на механические свойства трехглавой мышцы голени у человека: электромеханическая задержка и мышечно-сухожильная жесткость // *Успехи современ. естествознания.* 2012. № 8. С. 41.
74. Alexander R.McN., Vernon A. The dimensions of knee and ankle muscles and the forces they exert // *J. Human Mov. Studies.* 1975. V. 1. P. 115.
75. Rutherford O.M., Jones D.A. Measurement of fibre pennation using ultrasound in the human quadriceps in vivo // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1992. V. 65. № 5. P. 433.
76. Ikegawa S., Funato K., Tsunoda N. et al. Muscle force per cross-sectional area is inversely related with pennation angle in strength trained athletes // *J. Strength Cond. Res.* 2008. V. 22. № 1. P. 128.
77. Ranatunga K.W. Temperature-dependence of shortening velocity and rate of isometric tension development in rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 1982. V. 329. P. 465.

78. *Narici M.V., Maganaris C.N.* Plasticity of the muscle-tendon complex with disuse and aging // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2007. V. 35. № 3. P. 126.
79. *Chino K., Oda T., Kurihara T. et al.* In vivo fascicle behavior of synergistic muscles in concentric and eccentric plantar flexions in humans // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2008. V. 18. № 1. P. 79.
80. *Huijing P.A., Yaman A., Ozturk C., Yucesoy C.A.* Effects of knee joint angle on global and local strains within human triceps surae muscle: MRI analysis indicating in vivo myofascial force transmission between synergistic muscles // *Surg. Radiol. Anat.* 2011. V. 33. № 10. P. 869.
81. *Johnson M.A., Polgar J., Weightman D., Appleton D.* Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study // *J. Neurol. Sci.* 1973. V. 18. № 1. P. 111.
82. *Ward S.R., Eng C.M., Smallwood L.H., Lieber R.L.* Are current measurements of lower extremity muscle architecture accurate? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009. V. 467. № 4. P. 1074.
83. *Bodine S.C., Roy R.R., Meadows D.A. et al.* Architectural, histochemical, and contractile characteristics of a unique biarticular muscle: the cat semitendinosus // *J. Neurophysiol.* 1982. V. 48. № 1. P. 192.
84. *Gordon A.M., Huxley A.F., Julian F.J.* The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres // *J. Physiol.* 1966. V. 184. № 1. P. 170.
85. *Huijing P.A.* Architecture of the human gastrocnemius muscle and some functional consequences // *Acta Anat.* 1985. V. 123. № 2. P. 101.
86. *Walker S.M., Schrodtt G.R.* I-segment lengths and thin filament periods in skeletal muscle fibers of the Rhesus monkey and the human // *Anat. Rec.* 1974. V. 178. № 1. P. 63.
87. *Wickiewicz T.L., Roy R.R., Powell P.L., Edgerton V.R.* Muscle architecture of the human lower limb. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1983. V. 179. P. 275.
88. *Out L., Vrijlkotte T.G., van Soest A.J., Bobbert M.F.* Influence of the parameters of a human triceps surae muscle model on the isometric torque-angle relationship // *J. Biomech. Eng.* 1996. V. 118. № 1. P. 17.
89. *Woittiez R.D., Rozendal R.H., Huijing P.A.* The functional significance of architecture of the human triceps surae muscle // *Biomechanics.* 1985. V. IX-A. P. 21.
90. *Bobbert M.F., Huijing P.A., van Ingen Schenau G.J.* A model of the human triceps surae muscle-tendon complex applied to jumping // *J. Biomech.* 1986. V. 19. № 11. P. 887.
91. *Alexander R.McN.* *Animal Mechanics / Lecturer in Zoology at the University College of North Wales, Bangor, London: Sidgwick & Jackson, 1968. 339 p.*
92. *Seynnes O.R., Maganaris C.N., de Boer M.D. et al.* Early structural adaptations to unloading in the human calf muscles // *Acta Physiol.* 2008. V. 193. № 3. P. 265.
93. *Kawakami Y., Abe T., Fukunaga T.* Training-induced changes in muscle architecture and specific tension // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995. V. 72. № 1–2. P. 37.
94. *Reeves N.D., Maganaris C.N., Ferretti G., Narici M.V.* Influence of 90-day simulated microgravity on human tendon mechanical properties and the effect of resistive countermeasures // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 98. № 6. P. 2278.
95. *Farkas G.A., Roussos C.* Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomer adaptability // *J. Appl. Physiol.* 1983. V. 54. № 6. P. 1635.
96. *Clément G., Gurfinkel V.S., Lestienne F.* Mechanisms of posture maintenance in weightlessness / Vestibular and Visual Control on Posture and Locomotor Equilibrium // Ed. Black I. Basel, Switzerland: Karger, 1985. P. 158.
97. *Koryak Yu.A.* Influence of long-term space flight on mechanical properties of the human triceps surae muscle: Electro mechanical delay and musculo-tendinous stiffness // *J. Skeletal Muscle.* 2017. V. 1. № 1. P. 10.
98. *Pandy M.G., Zajac F.E.* Optimal muscular coordination strategies for jumping // *J. Biomech.* 1991. V. 24. № 1. P. 1.
99. *Lieber R.L., Fridén J.* Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture // *Muscle Nerve.* 2000. V. 23. № 11. P. 1647.
100. *Aagaard P., Andersen J.L., Dyhre-Poulsen P. et al.* A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture // *J. Physiol.* 2001. V. 534. Pt. 2. P. 613.
101. *Kubo K., Akima H., Ushiyama J. et al.* Effects of 20 days of bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in lower limb muscles // *Br. J. Sports Med.* 2004. V. 38. № 3. P. 324.
102. *Maganaris C.N., Reeves N.D., Rittweger J. et al.* Adaptive response of human tendon to paralysis // *Muscle Nerve.* 2006. V. 33. № 1. P. 85.
103. *Ferrando A.A., Lane H.W., Stuart C.A. et al.* Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 270. № 4. Pt. 1. P. 627.
104. *Stein T.P., Leskiw M.J., Schluter M.D. et al.* Protein kinetics during and after long-duration spaceflight on MIR // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 276. № 6. Pt. 1. P. E1014.
105. *Ferrando A.A., Paddon-Jones D., Wolfe R.R.* Alterations in protein metabolism during spaceflight and inactivity // *Nutrition.* 2002. V. 18. № 10. P. 837.
106. *Huijing P.A., Jaspers R.T.* Adaptation of muscle size and myofascial force transmission: a review and some new experimental results // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2005. V. 15. № 6. P. 349.
107. *De Boer M.D., Selby A., Atherton P. et al.* The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell signalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse // *J. Physiol.* 2007. V. 585. Pt. 1. P. 241.

Dynamics of Changes in Muscle Architecture, Force, Strength-Velocity Properties of the Muscles of Lower Limbs in Humans under the Influence of a Three Week Unloading

Yu. A. Koryak^a, *, T. B. Kukoba^a, D. R. Babich^a

^aInstitute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia

*E-mail: yurikoryak@mail.ru

The present study examined the hypothesis that significant alterations in antigravity muscle architecture would occur with dry water immersion (DI) and that some structural changes may be seen in postural muscles because of the overall decrease in physical activity. Ten men (age (mean \pm SE) – 24.5 ± 3.9 years, height – 176.1 ± 1.2 m, mass – 71.1 ± 3.4 kg) volunteered for the study. The healthy men underwent DI for 21 days. All subjects did not use physical training during the exposure. The contractile properties of the muscle ankle extensors and flexors (maximal voluntary contraction (MVC) and strength-velocity relationship) were evaluated using an isokinetic dynamometer. The internal architecture of the triceps surae muscle of its two heads (medial (MG) and lateral (LG) gastrocnemius muscles) was determined by *in vivo* ultrasound (US) at ankle angles of -15° (dorsiflexion), 0° (neutral anatomical position), and $+30^\circ$ (plantarflexion) with an angle in the knee joint of 0° . In each position, longitudinal US of MG and LG were obtained at the proximal levels 30% (MG and LG) of the distance between the popliteal crease and the center of the lateral malleolus. US images were detected at rest for each ankle position, and the fiber length (L_f) and pennation angle (Θ_f) relative to the aponeurosis were determined. After DI the MVC muscle ankle extensors decreased from 122.6 ± 43.1 to 99.5 ± 22.7 N (19%). Although there was a significant no change in dorsiflexion. After DI with the ankle angle increasing from -15° to $+30^\circ$, L_f changes from 43 ± 1 to 32 ± 2 mm (25.6%, $p < 0.01$) for MG and from 45 ± 2 to 34 ± 1 mm (24.4%, $p < 0.01$) for LG, and Θ_f increased from $21^\circ \pm 1^\circ$ to $26^\circ \pm 2^\circ$ (23.8%) for MG and from $14^\circ \pm 1^\circ$ to $18^\circ \pm 2^\circ$ (28.6%) for LG. Collectively, the present data suggest that the architecture and contractile capacity of human pennate muscle are interrelated, *in vivo*. The finding that amongst the antigravity muscles, the MG deteriorated to a greater extent than the LG is possibly related to the differences in relative load that this muscle possibly experiences during daily loading. Different L_f and Θ_f , and their changes by after unloading, might be related to differences in force-producing capabilities of the muscles and elastic characteristics of tendons and aponeuroses. Structural muscle changes can be considered as an adaptive process, in response to disuse.

Keywords: ultrasonography, dry water immersion, pennate muscle, medialis and lateralis gastrocnemius muscles, voluntary contractions, lengths and angles of fibers.

УДК 612.74,577.29

ВОСЬМИНЕДЕЛЬНАЯ АЭРОБНАЯ ТРЕНИРОВКА АКТИВИРУЕТ БИОГЕНЕЗ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. Е. М. Леднев¹ *, Е. А. Лысенко¹, В. Г. Згода², Г. Р. Газизова³,
Е. И. Шагимарданова³, П. А. Махновский¹, О. Л. Виноградова^{1,4},
В. Э. Дубров⁴, Д. В. Попов^{1,4}

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

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия

³Казанский государственный университет, Казань, Татарстан, Россия

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: ledhauz@gmail.com

Поступила в редакцию 10.03.2022 г.

После доработки 07.06.2022 г.

Принята к публикации 24.06.2022 г.

Целью работы было исследование влияния 8-недельных аэробных тренировок умеренной интенсивности без ударных воздействий на активацию экспрессии генов внеклеточного матрикса (ВКМ) в скелетной мышце. Механические ударные воздействия активируют биогенез ВКМ в скелетной мышце, поэтому в исследовании были использованы аэробные физические упражнения на велоэргометре, включающие только концентрические сокращения мышц. У семи молодых нетренированных мужчин были взяты пробы из *m. vastus lateralis* до и после 8-недельных аэробных тренировок. В пробах оценивали изменения транскриптома (РНК секвенирование) и протеома (панорамный количественный масс-спектрометрический анализ); белки, ассоциированные с ВКМ (объединенные общим термином “матрисом”), определяли по базе данных *MatrisomeDB*. После тренировки было обнаружено изменение (главным образом увеличение) содержания 14 белков ВКМ и 134 мРНК белков ВКМ. Наибольший прирост содержания белков найден для коллагенов 1 и 3 типа (1.7 и 2.2 раза, соответственно) – основные белки ВКМ скелетной мышцы человека, что согласовалось с увеличением соответствующих мРНК в 10–20 раз. Помимо этого, было найдено увеличение экспрессии более сотни мРНК коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и энзиматических регуляторов ВКМ, происходящее на фоне увеличения экспрессии генов основных ростовых факторов, регулирующих биогенез ВКМ (*IGF1*, *PDGFs*, *TGFβ1*, *MDK* и др.). Таким образом, регулярные 8-недельные аэробные нагрузки без ударных воздействий на мышцы являются мощным стимулом для активации биогенеза ВКМ в скелетной мышце.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, матрисом, скелетная мышца, аэробные тренировки, коллаген, факторы роста, транскриптом, протеом.

DOI: 10.31857/S013116462210023X, EDN: MJQLSU

Одна из наиболее распространенных категорий травм опорно-двигательного аппарата – повреждения скелетных мышц, сухожилий и связок различной степени выраженности. Вероятность получения таких повреждений при выполнении повседневных физических нагрузок высока у людей среднего и пожилого возраста, а также у людей со сниженными функциональными возможностями опорно-двигательного аппарата (пониженные силовые возможности и работоспособность, а также прочность и эластичность связок и сухожилий). Снижение функциональных возможностей и толерантности скелетных мышц к повсе-

дневным физическим нагрузкам, как и увеличение их повреждаемости, наблюдается уже через несколько дней иммобилизации конечности, постельной гипокинезии или пребывания в условиях гипогравитации [1–3]. Это обусловлено рядом изменений, включающих снижение скорости синтеза мышечных белков и мышечной массы, митохондриальной плотности и окислительных возможностей мышц, увеличение воспаления, отека, появление болевого синдрома, а также нарушение биогенеза внутримышечных соединительнотканых структур, в том числе внеклеточного матрикса (ВКМ) [1, 4–8]. ВКМ играет ключ-

чевую роль в передаче усилия от сокращающихся мышечных волокон к сухожилиям, предотвращении повреждений мышечных мембран при физических нагрузках, доставке и удержании различных биомолекул (включая ферменты и ростовые факторы), а при восстановлении после травм мышц ВКМ отвечает за ориентирование мышечных волокон [9–13]. Поэтому разработка подходов к активации биогенеза ВКМ актуальна не только для предотвращения травм мышц при пониженных функциональных возможностях, но и для реабилитации после травм опорно-двигательного аппарата.

Регулярные силовые упражнения (короткие высокоинтенсивные физические нагрузки) эффективны для увеличения мышечной массы и силы и для активации биогенеза ВКМ [14–17]. Однако эти упражнения в большинстве случаев малоприменимы при реабилитации после травм и/или после длительной гиподинамии из-за высокой травматичности. Регулярные аэробные упражнения (низкоинтенсивные и продолжительные физические нагрузки) увеличивают аэробную работоспособность (выносливость), но слабо влияют на массу и силу мышц. При этом такие тренировки снижают повреждаемость мышечных мембран в ответ на однократную нагрузку [18–20], что предположительно связано с активацией биогенеза ВКМ. Однако молекулярные механизмы, отвечающие за активацию биогенеза ВКМ при аэробных тренировках, изучены фрагментарно [21, 22].

Целью настоящей работы было исследование влияния 8-недельных аэробных тренировок умеренной интенсивности без ударных воздействий на активацию экспрессии генов ВКМ в тренируемой скелетной мышце (*m. vastus lateralis*). Ударные нагрузки с эксцентрическими сокращениями мышц (такие, как бег) могут быть триггером для активации биогенеза ВКМ [23]. Для исключения таких эффектов в нашем исследовании были использованы аэробные физические упражнения на велоэргометре, включающие только концентрические сокращения мышц. ВКМ включает около трех сотен различных белков, разделенных на функциональные группы: коллагены (фибрилярные гликопротеины, наиболее представленные в ВКМ всех тканей человека и играющие ключевую роль в формировании структуры соединительной ткани), структурные гликопротеины и протеогликаны (образуют основное вещество ВКМ), а также около тысячи ассоциированных с ВКМ белков: энзиматические регуляторы (ферменты, непосредственно участвующие в remodelировании ВКМ), секреторируемые факторы (белки, секреторируемые различными клетками мышечной ткани при remodelировании ВКМ, в том числе факторы роста). Все вышеперечисленные функциональные группы белков объединены общим термином – матрисом. Ввиду большого

количества белков матрисома использование широкозахватных методов (РНК секвенирование и масс-спектрометрический протеомный анализ) представляется логичным подходом, позволяющим оценить изменения в экспрессии практически всех мРНК белков, относящихся к ВКМ, и изменения содержания высокопредставленных белков (таких, как коллагены). Физиологические эффекты этой тренировочной программы и результаты транскриптомного и протеомного анализа были представлены и обсуждены ранее [24, 25]. В настоящем исследовании провели углубленный анализ влияния тренировок на экспрессию генов всех белков, относящихся к ВКМ. Список этих генов был взят из базы данных *MatrisomeDB*, содержащей исчерпывающую информацию о различных функциональных группах белков, ассоциированных с ВКМ [26–29].

МЕТОДИКА

В эксперименте принимали участие 7 нетренированных молодых мужчин (возраст – 21–24 года, масса тела – 72–79 кг, индекс массы тела – 22–25 кг/м²). Добровольцы на протяжении 8 нед. выполняли аэробные упражнения на электромагнитном велоэргометре (*Ergoselect 200, Ergoline*, Германия): 5 раз в неделю, 1 ч в день, как описано нами ранее [25]. Кратко, до тренировочного периода и каждые две недели добровольцы выполняли тест с возрастающей нагрузкой на велоэргометре (15 Вт/мин). Во время теста каждые две минуты брали пробы капиллярной крови для оценки концентрации лактата; порог анаэробного обмена (маркер аэробных возможностей организма) оценивали, как мощность при уровне лактата 4 мМ (LT₄) [30]. Во время тренировочного периода добровольцы поочередно выполняли упражнения с постоянной (60 мин, 70% LT₄) и переменной (3 мин 50% LT₄ + 2 мин 85% LT₄) × 12 мощностью. Пробы из *m. vastus lateralis* брали до и после тренировочного периода в базальном состоянии (через 48 ч после последнего упражнения) с помощью игольчатой биопсии под местной анестезией (2 мл 2% лидокаина), как описано нами ранее [25].

Панорамный масс-спектрометрический анализ. Подготовка проб и протеомный анализ описаны нами ранее [24]. Кратко, фрагмент замороженной ткани (~15 мг) гомогенизировали в буфере (4% додецилсульфат натрия в 0.1 М трис-НСl, рН 7.6, 0.1 М дитиотреитол), инкубировали 5 мин при 95°C, обрабатывали ультразвуком (2 раза по 10 с при 100 Вт) и центрифугировали (5 мин, 16000 g). Алкилирование и трипсинолиз белков (12 ч, трипсин 1 : 100 (*Tripsin Gold, Promega*, США) в 40 мкл 0.1 М бикарбоната триэтиламмония) проводили на фильтре YM-30 (*Millipore*, Ирландия)

методом *FASP*. Пептиды смывали с фильтра центрифугированием (10 мин, 14000 g) и метили изобарической меткой *iTRAQ 8-plex* (Sciex, США). Смесь меченых пептидов концентрировали и фракционировали при помощи колонок *XBridge C18* (250 × 4.6 мм, размер частиц 5 мкм, Waters, Ирландия) на хроматографе *Agilent 1200 Series* (Agilent, США). Полученные фракции (30 шт) концентрировали и объединяли в 10 смешанных фракций. Каждую фракцию трижды разделяли на хроматографе *Ultimate 3000 RSLCnano* (предколлонка *Accclaim* (0.5 × 3 мм, размер частиц 5 мкм) и колонка *Acclaim Pepmap C18* (75 мкм × 150 мм, размер частиц 2 мкм); все *Thermo Scientific*, США) в градиентном режиме элюирования (90 мин) и анализировали на масс-спектрометре *Q Exactive HF* (*Thermo Scientific*, США).

Поиск и идентификацию репортерных ионов проводили, используя платформу *MaxQuant* (1.5.7.4) с настройками по умолчанию для *false discovery rate (FDR)* 1%. Данные обрабатывали на платформе *Perseus* (1.6.1.2): после фильтрации, для каждого белка рассчитывали отношение интенсивностей репортерных ионов (интенсивность “после” тренировки к интенсивности “до” тренировки); затем оценивали изменения интенсивностей репортерных ионов (содержание белков) с помощью знакового рангового критерия Вилкоксона при $p_{adj} < 0.05$ (поправка на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга).

РНК секвенирование. Подготовка проб и анализ описан нами ранее [25]. Кратко, замороженные образцы ткани (~20 мг) гомогенизировали, РНК экстрагировали при помощи колонок *RNeasy Mini Kit* (Qiagen, Германия). Концентрацию РНК измеряли на флуориметре *Qubit 3.0* (*Thermo Scientific*, США), целостность РНК оценивали с помощью капиллярного электрофореза (*Bioanalyzer 2100*, *Agilent*, США). Библиотеки готовили из 300 нг РНК с использованием набора *NEB Next Ultra II RNA* (*New England Biolabs*, США) согласно протоколу производителя. Концентрацию библиотек измеряли на флуориметре *Qubit 3.0*, распределение длин фрагментов библиотек оценивали, используя *Bioanalyzer 2100*. Эффективную концентрацию библиотек оценивали с помощью ПЦР в реальном времени. Библиотеки секвенировали на приборе *NextSeq 500* (*Illumina*, США) в режиме одноконцевых прочтений. Среднее количество прочтений на образец составило 47 млн.

Качество данных оценивали с помощью *FASTQC* (v0.11.4); последовательности адаптеров и прочтения низкого качества удаляли с помощью *Trimomatic* (v0.36). Прочтения картировали на человеческий геном GRCh38. Выделяли белок-кодирующие гены и анализировали изменение их экспрессии, используя пакет *DESeq2 R* (анализ парных образцов) с критериями отсечения

$p_{adj} < 0.05$ (поправка Бенджамини–Хохберга) и $|\log_2(\text{Fold Change})| > \log_2(1.25)$.

Анализ функционального обогащения. Для поиска генов/белков, относящихся к различным функциональным группам ВКМ, все детектированные нами гены/белки сопоставляли с базой данных *MatrisomeDB*, содержащей информацию о белках ВКМ: 44 коллагена, 195 гликопротеинов и 35 протеогликанов, а также о ВКМ-ассоциированных белках: 238 энзиматических регуляторов, 171 ВКМ-аффилированный белок и 344 секретлируемых факторов. Для выявления функциональных групп, обогащенных генами, изменившимися экспрессию после 8-недельной аэробной тренировки, относительно всех детектированных генов использовали тест χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Бонферрони при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как было описано нами ранее [31], 8-недельные тренировки привели к выраженному приросту аэробной работоспособности на уровне организма: мощность на анаэробном пороге возросла на 35% ($p < 0.01$).

В образцах мышечной ткани, взятых до и после периода тренировок, было детектировано 13279 мРНК белок-кодирующих генов и 795 белков. Среди них мы выявили 501 мРНК и 32 белка, относящихся к матрисому. После 8 нед. тренировки было обнаружено изменение (главным образом, увеличение) содержания 1650 мРНК и 250 белков (табл. 1). Из них 9 детектированных белков и 34 мРНК относилось к группе коллагенов, 7 и 22, соответственно – к протеогликанам, 5 и 139 – гликопротеинам, 8 и 137 – энзиматическим регуляторам, 3 и 169 – секретлируемым факторам (табл. 1).

Значимое ($p_{adj} < 0.05$) увеличение содержания белков было найдено, главным образом, для группы коллагенов (8 белков), а также для 3 белков протеогликанов и для 1 белка в каждой из групп гликопротеинов, секретлируемых факторов и регуляторов ВКМ (табл. 1). Среди коллагенов наибольшее увеличение содержания белков было найдено для COL1A1/2 (1.7 раз) и COL3A1 (2.2 раза) (рис. 1) – основных белков ВКМ скелетной мышцы человека [32], что согласовалось с увеличением соответствующих мРНК в 19.7 для COL1A1, в 2.9 раз для COL1A2 и в 9.8 раз для COL3A1. Помимо этого, увеличение ($p_{adj} < 0.01$) содержания мРНК было показано для 14 других генов коллагенов, белковые продукты которых не были детектированы (рис. 1).

В отличие от панорамного масс-спектрометрического анализа, РНК секвенирование позволяет оценить экспрессию практически всех экспрессируемых генов, в том числе относящихся к

Таблица 1. Количество детектированных и увеличивших содержание мРНК ($p_{adj} < 0.01$) и белков ($p_{adj} < 0.05$) в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра после 8-недельных аэробных тренировок

Категория белков Matrisome	Кол-во белков в Matrisome	Детектировано мРНК	Детектировано белков	мРНК, увеличившие содержание	мРНК, снизившие содержание	Белки, увеличившие содержание	Белки, снизившие содержание
Коллагены	44	34	9	16	0	8	0
Регуляторы	238	137	8	46	3	1	0
Секретируемые факторы	344	169	3	24	2	1	0
Гликопротеины	195	139	5	42	2	1	0
Протеогликаны	35	22	7	6	1	3	0
Прочие (не матрисом)		12778	763	1516	587	236	2
Всего		13279	795	1650	595	250	2

матрисому. Это дало возможность выделить обогащенные функциональные группы матрисома, т.е. группы, в которых доля генов, увеличивших экспрессию после периода тренировок, по отношению ко всем генам, увеличившим экспрессию, значимо больше, чем доля генов, относящихся к этой же функциональной группе, по отношению ко всем детектируемым белок-кодирующим генам. Значимое обогащение ($p < 0.05$) было обнаружено для групп коллагены, энзиматические регуляторы и гликопротеины (рис. 2).

При рассмотрении каждой функциональной группы некоторые из них (энзиматические регуляторы, секретируемые факторы) удалось разбить на подгруппы генов с различными функциями. Так, среди изменивших экспрессию мРНК энзиматических регуляторов (46 генов), выделя-

ются подгруппы металлопротеиназ, регуляторов коллагеновой сети и регуляторов сигнального каскада *IGF1* и регенерации мышечных волокон (рис. 3).

Среди увеличивших экспрессию мРНК секретируемых факторов (24 гена) выделяются подгруппы ростовых факторов и регуляторов костного метаболизма; оставшиеся секретируемые факторы включают несколько цитокинов (*CCL2*, *CCL18*, *CXCL9* и *IL34*) (рис. 4).

мРНК, увеличившие экспрессию ($p_{adj} < 0.01$) в группах гликопротеины и протеогликаны, представлены на рис. 5. Стоит отметить, что в группе гликопротеинов в 4 раза увеличил содержание мРНК ген *ELN*, кодирующий эластин – четвертый по представленности белок в ВКМ скелетной мышцы [32].

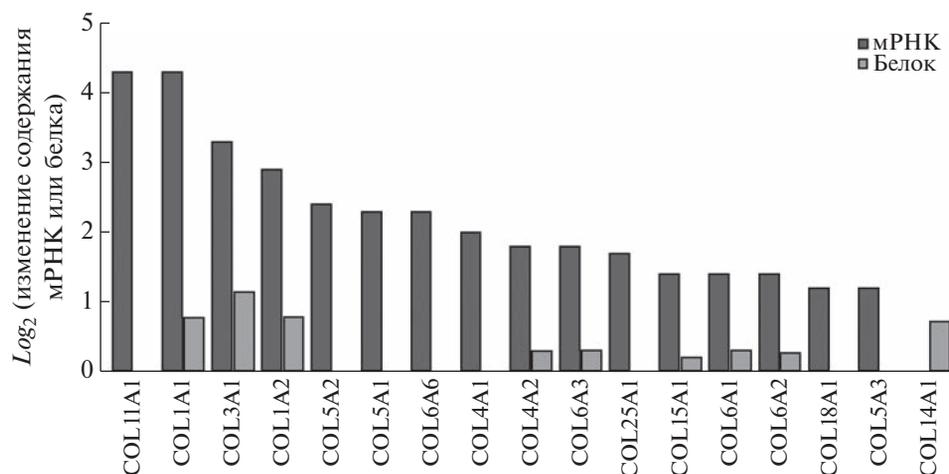


Рис. 1. мРНК и белки коллагенов, увеличившие ($p_{adj} < 0.01$ и 0.05 , соответственно) содержание в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра после 8-недельной аэробной тренировки. Изменения содержания мРНК и белков представлены в виде log_2 .

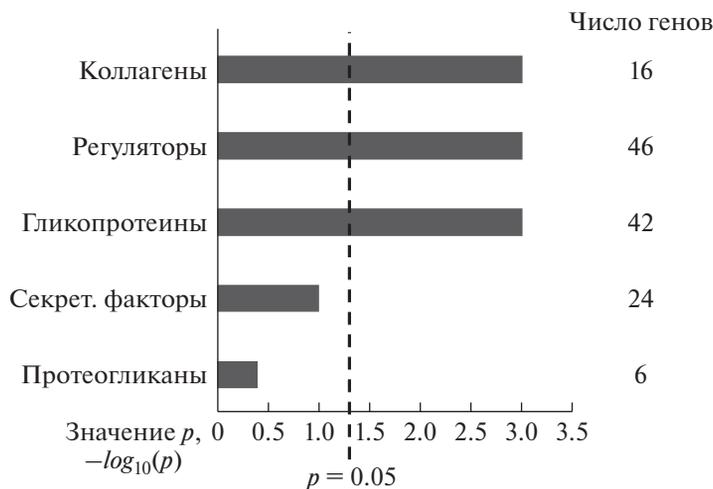


Рис. 2. Анализ обогащения различных функциональных групп генов матрикса. Показано количество генов, изменивших содержание мРНК в каждой группе, а также значения p в виде $-\log_{10}(p)$.

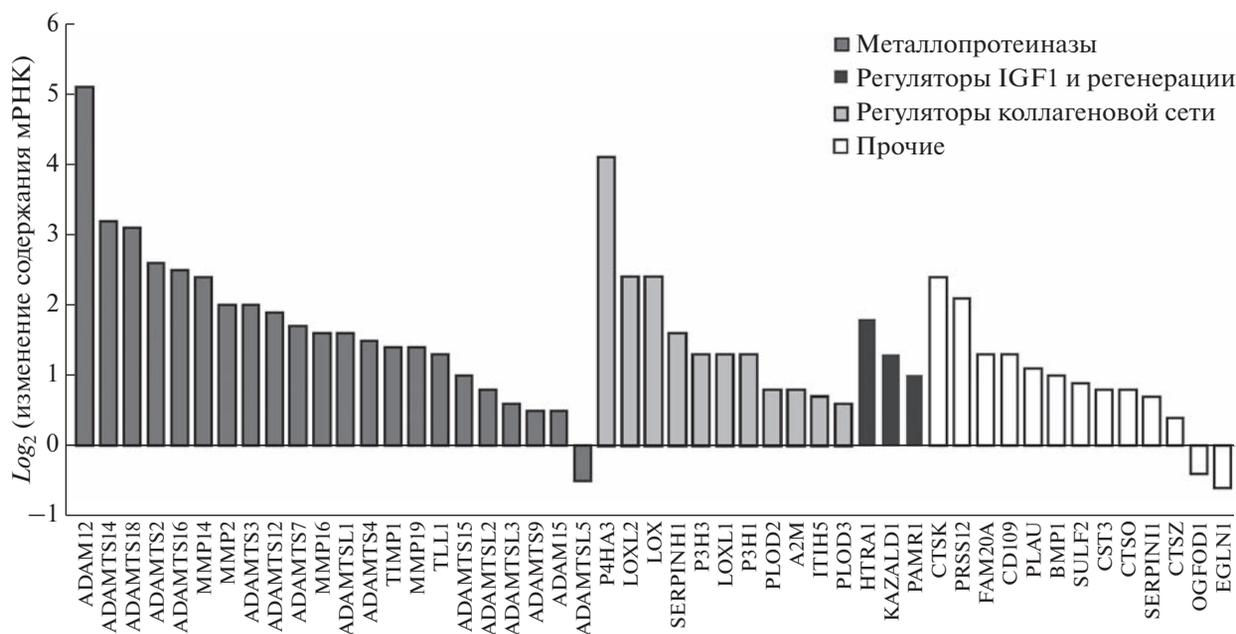


Рис. 3. мРНК энзиматических регуляторов, изменившие содержание ($p_{adj} < 0.01$). Изменения содержания мРНК представлены в виде \log_2 .

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Коллагены составляют две трети от всех белков ВКМ, при этом коллагены 1 и 3 типа составляют более 50% массы белков ВКМ в скелетной мышце человека [32]. Ранее в экспериментах на животных и с участием добровольцев было показано, что регулярные высокоинтенсивные кратковременные физические нагрузки, приводящие к росту мышечной массы (силовые упражнения), вызывают увеличение экспрессии генов, кодирующих коллагены, и активируют биогенез ВКМ.

Так, 12-недельная силовая тренировка крыс (лазание по лестнице с отягощением) привела к росту экспрессии мРНК коллагенов 1 и 3 типа в скелетной мышце [14], экспрессии и активности металлопротеиназ (MMP 2 и 9) в скелетной мышце и крови [14, 15]. Силовая тренировка нижних конечностей (3 раза в неделю, 11 нед.) молодых (27 лет) нетренированных мужчин привела к значительному росту экспрессии генов в *m.vastus lateralis* – в частности, в 5.2 раза выросло содержание мРНК *COL1A1* [16]. В другом исследовании 10-недельная силовая тренировка (жим ногами)

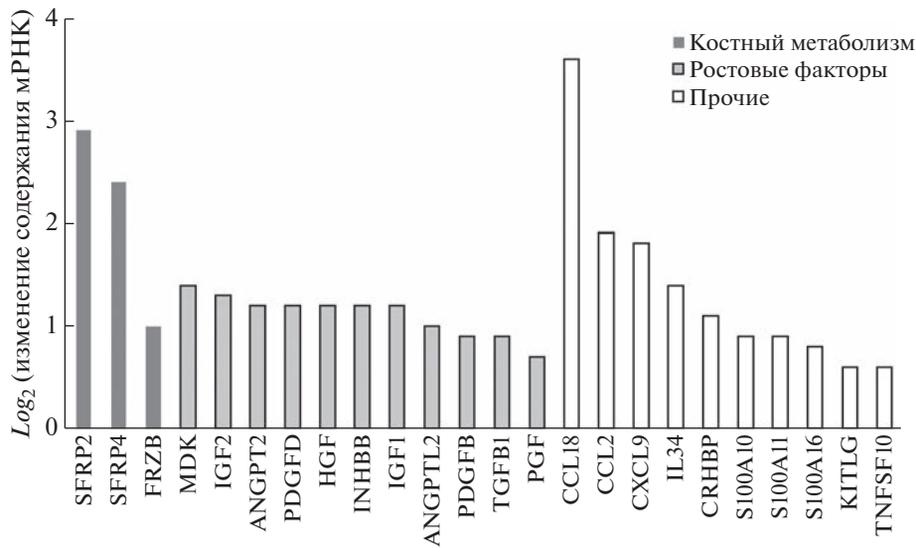


Рис. 4. мРНК секретируемых факторов, изменившие содержание ($p_{adj} < 0.01$). Остальные обозначения см. рис. 3.

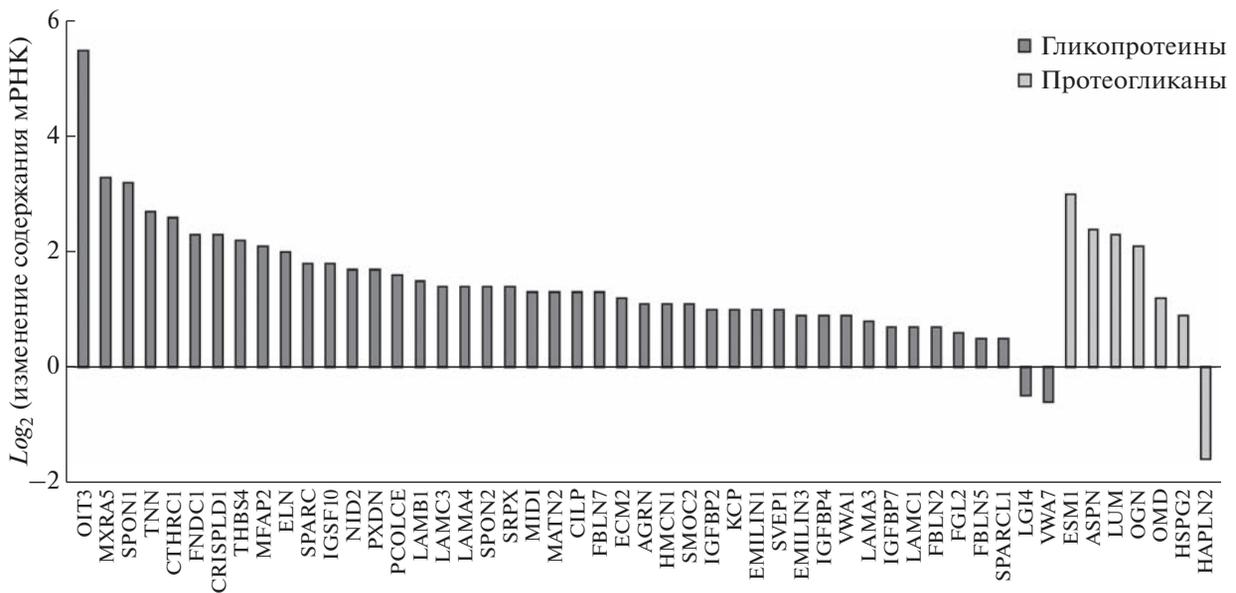


Рис. 5. мРНК гликопротеинов и протеогликанов, изменившие содержание ($p_{adj} < 0.01$). Остальные обозначения см. рис. 3.

молодых (26 лет) нетренированных мужчин привела к значительному усилению экспрессии генов, относящихся к ВКМ [17]. Эти данные согласуются с тем, что в скелетной мышце человека после регулярных силовых тренировок гены, увеличившие экспрессию, обогащены генами, связанными с ВКМ (мета-анализ транскриптомных данных) [33].

В нашей работе было показано, что тренировки без использования высокоинтенсивных и эксцентрических физических нагрузок, а именно

аэробные тренировки умеренной интенсивности на велоэргометре, являются достаточным стимулом для выраженной активации биогенеза ВКМ, увеличения содержания основных белков ВКМ коллагенов 1 и 3 типов (в 2–3 раза), а также других коллагенов, выполняющих преимущественно структурные и регуляторные функции (коллагены 4, 6 типа и 11, 14, 15 типа, соответственно; в 1.2–1.7 раз). Эти изменения произошли на фоне увеличения экспрессии соответствующих мРНК, а также мРНК других коллагенов, белковые про-

дукты которых не были детектированы нами, и около сотни мРНК, кодирующих гликопротеины, протеогликаны и энзиматические регуляторы биогенеза ВКМ. Кроме того, аналогичные изменения в транскриптоме наблюдались в различных работах с добровольцами. Так, 12-недельная (5 раз в неделю, 60 мин в день) тренировка на велоэргометре молодых (19–32 года) нетренированных мужчин привела к росту экспрессии генов ВКМ, в частности, коллагена 1 типа [34].

Интересно отметить, что сходные эффекты наблюдались для пожилых людей (64 года): 6-недельная аэробная тренировка на велоэргометре (5 раз в неделю, 60 мин в день, умеренная аэробная нагрузка) привела к выраженному росту экспрессии мРНК, в том числе коллагенов 3, 4 типа [35]. Двенадцать недель аэробной тренировки на велоэргометре (3 раза в неделю, 45 мин в день) пожилых добровольцев (68 лет) привели к изменениям экспрессии 397 генов, среди которых также увеличили экспрессию мРНК коллагенов *COL3A1*, *COL6A3* и секретируемых факторов *TNFSF10*, *CRLF3*, а снизили экспрессию мРНК гликопротеинов *IGFBP6* и *DPT*, энзиматических регуляторов *F10*, *ADAMTS5* и секретируемых факторов *S100A6* и *CXCL14* [36].

Мы показали (рис. 3 и 4), что, помимо активации экспрессии коллагенов, регулярные аэробные физические нагрузки вызывают масштабное и выраженное увеличение экспрессии генов металлопротеиназ и других ферментов, участвующих в ремоделировании ВКМ, в основном, за счет деградации старых связей и молекул коллагенов (особенно 1, 3 и 4 типа) [37–41]. Помимо этого, нами было обнаружено увеличение экспрессии большого количества гликопротеинов (включая эластин – третий по представленности белок скелетных мышц человека), выполняющих различные структурные и регуляторные функции. Это полностью совпадает с результатами мета-анализа, изучавшего транскриптомные ответы на регулярные аэробные тренировки и показавшего, что в скелетной мышце человека набор генов, увеличивших экспрессию после регулярных аэробных тренировок, обогащен генами, связанными с ВКМ [42], однако эти данные не согласуются с другим мета-анализом [33].

Несмотря на отсутствие в нашей работе значимого обогащения генов секретируемых факторов (рис. 3), мы обнаружили увеличение (~2 раза) экспрессии отдельных генов ростовых факторов (рис. 5). В модельных исследованиях с изменением генной экспрессии было показано, что эти факторы играют важную роль в регуляции биогенеза ВКМ как в скелетной мышце: *IGF1*, *MDK* [43, 44], *PDGFB* и *PDGFD* [45], *TGFB1* [46, 47], так и в других тканях: *HGF* [48, 49], *INHBB* [50], *PGF* [51]. Эти данные согласуются с результатами ра-

боты на грызунах с тенотомией мышц-синергистов (модель хронического увеличения нагрузки на мышцу), показавшей увеличение концентрации белков ВКМ и экспрессии *Igf1* и *Tgf* в подошвенной мышце [52–54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показывают, что, несмотря на низкую интенсивность, регулярные аэробные физические упражнения без ударных нагрузок являются мощным стимулом для активации биогенеза ВКМ. В частности, обнаружили выраженный рост содержания основных белков ВКМ – коллагенов 1 и 3 типа, а также увеличение экспрессии более сотни мРНК коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и энзиматических регуляторов ВКМ, происходящие на фоне увеличения экспрессии генов основных ростовых факторов, регулирующих биогенез ВКМ (*IGF1*, *PDGFs*, *TGFB1*, *MDK* и др.). Благодаря применению широкозахватных методик впервые удалось оценить влияние длительных аэробных тренировок на экспрессию всех генов ВКМ, а также на содержание ключевых белков ВКМ. Аэробные упражнения без ударных воздействий, в отличие от силовых нагрузок и нагрузок с ударным и эксцентрическим компонентом (например, бег), применимы для большего контингента людей, нуждающихся в восстановлении функции скелетных мышц (и, возможно, сухожилий и связок) – люди с пониженными функциональными возможностями, пациенты после травм и/или длительного периода гиподинамии, космонавты в период восстановления после полета и т.д. Поэтому использование аэробных упражнений может быть перспективно как для оптимизации существующих подходов к восстановлению после травм опорно-двигательного аппарата, так и для предотвращения травм при пониженных функциональных возможностях.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва) (Протокол № 404).

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

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках РФФИ (грант № 14-15-00768) и бюджетной темы НИР ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова “Системные, клеточные и молекулярные меха-

низмы функционирования организма в экстремальных условиях”. Масс-спектрометрические измерения выполнены на оборудовании ЦКП “Протеом человека” на базе НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва).

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

Вклад авторов в публикацию. Е.М. Леднев, Е.А. Лысенко, О.Л. Виноградова, В.Э. Дубров и Д.В. Попов принимали участие в организации и проведении физиологического эксперимента с добровольцами. Е.М. Леднев, Д.В. Попов и В.Э. Дубров организовывали и проводили биопсии скелетной мышечной ткани. В.Г. Згода выполнял панорамный масс-спектрометрический протеомный анализ. Г.Р. Газизова и Е.И. Шагимарданова выполняли РНК секвенирование. Е.М. Леднев, Е.А. Лысенко, П.А. Махновский, О.Л. Виноградова, В.Э. Дубров и Д.В. Попов выполняли биоинформатический и статистический анализ полученных данных и готовили текст рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Narici M.V., Boer M.D. De.* Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 3. P. 403.
2. *Hackney K.J., Ploutz-Snyder L.L.* Unilateral lower limb suspension: Integrative physiological knowledge from the past 20 years (1991–2011) // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 1. P. 9.
3. *Hyatt H., Deminice R., Yoshihara T., Powers S.K. et al.* Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: A review of the causes and effects // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 662. P. 49.
4. *Bamman M.M., Clarke M.S.F., Feeback D.L. et al.* Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. № 1. P. 157.
5. *Crossland H., Skirrow S., Puthuchery Z.A. et al.* The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 5. P. 1259.
6. *Hortobágyi T., Dempsey L., Fraser D. et al.* Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans // *J. Physiol.* 2000. V. 524. Pt. 1. P. 293.
7. *Rudrappa S.S., Wilkinson D.J., Greenhaff P.L. et al.* Human skeletal muscle disuse atrophy: Effects on muscle protein synthesis, breakdown, and insulin resistance—A qualitative review // *Front. Physiol.* 2016. V. 7. P. 361.
8. *Yasuda N., Glover E.I., Phillips S.M. et al.* Sex-based differences in skeletal muscle function and morphology with short-term limb immobilization // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. № 3. P. 1085.
9. *Webster M.T., Manor U., Lippincott-Schwartz J., Fan C.M.* Intravital imaging reveals ghost fibers as architectural units guiding myogenic progenitors during regeneration // *Cell Stem Cell.* 2016. V. 18. № 2. P. 243.
10. *Gillies A.R., Lieber R.L.* Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix // *Muscle Nerve.* 2011. V. 44. № 3. P. 318.
11. *Heredia J.E., Mukundan L., Chen F.M. et al.* Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration // *Cell.* 2013. V. 153. № 2. P. 376.
12. *Joe A.W.B., Yi L., Natarajan A. et al.* Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis // *Nat. Cell Biol.* 2010. V. 12. № 2. P. 153.
13. *Trotter J.A., Purslow P.P.* Functional morphology of the endomysium in series fibered muscles // *J. Morphol.* 1992. V. 212. № 2. P. 109.
14. *Guzzoni V., Ribeiro M.B.T., Lopes G.N. et al.* Effect of resistance training on extracellular matrix adaptations in skeletal muscle of older rats // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 374.
15. *Sousa Neto I.V. de, Durigan J.L.Q., Guzzoni V. et al.* Effects of resistance training on matrix metalloproteinase activity in skeletal muscles and blood circulation during aging // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 190.
16. *Norheim F., Raastad T., Thiede B. et al.* Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 301. № 5. P. E1013.
17. *Damas F., Ugrinowitsch C., Libardi C.A. et al.* Resistance training in young men induces muscle transcriptome-wide changes associated with muscle structure and metabolism refining the response to exercise-induced stress // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2018. V. 118. № 12. P. 2607.
18. *Vincent H.K., Vincent K.R.* The effect of training status on the serum creatine kinase response, soreness and muscle function following resistance exercise // *Int. J. Sports Med.* 1997. V. 18. № 6. P. 431.
19. *Fehrenbach E., Niess A.M., Schlotz E. et al.* Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners // *J. Appl. Physiol.* 2000. V. 89. № 2. P. 704.
20. *Brancaccio P., Lippi G., Maffulli N.* Biochemical markers of muscular damage // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. V. 48. № 6. P. 757.
21. *Kritikaki E., Asterling R., Ward L. et al.* Exercise training-induced extracellular matrix protein adaptation in locomotor muscles: A systematic review // *Cells.* 2021. V. 10. № 5. P. 1022.
22. *Csapo R., Gumpenberger M., Wessner B.* Skeletal Muscle Extracellular Matrix – What Do We Know About Its Composition, Regulation, and Physiological Roles? A Narrative Review // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 253.
23. *Willis C.R.G., Deane C.S., Ames R.M. et al.* Transcriptional adaptation during skeletal muscle habituation to eccentric or concentric exercise training // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 23930.
24. *Makhnovskii P.A., Zgoda V.G., Bokov R.O. et al.* Regulation of Proteins in Human Skeletal Muscle: The Role of Transcription // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 3514.

25. *Popov D.V., Makhnovskii P.A., Shagimardanova E.I. et al.* Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. V. 316. № 4. P. E605.
26. *Naba A., Pearce O.M.T., Rosario A. Del et al.* Characterization of the extracellular matrix of normal and diseased tissues using proteomics // *J. Proteome Res.* 2017. V. 16. № 8. P. 3083.
27. *Naba A., Clauser K.R., Ding H. et al.* The extracellular matrix: Tools and insights for the “omics” era // *Matrix Biol.* 2016. V. 49. P. 10.
28. *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.
29. *Naba A., Clauser K.R., Hoersch S. et al.* The matrisome: In silico definition and in vivo characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices // *Mol. Cell. Proteomics.* 2012. V. 11. № 4. P. M111.014647.
30. *Stegmann H., Kindermann W.* Comparison of prolonged exercise tests at the individual anaerobic threshold and the fixed anaerobic threshold of 4 mmol.l(-1) lactate // *Int. J. Sports Med.* 1982. V. 3. № 2. P. 105.
31. *Popov D.V., Lysenko E.A., Bokov R.O. et al.* Effect of aerobic training on baseline expression of signaling and respiratory proteins in human skeletal muscle // *Physiol. Rep.* 2018. V. 6. № 17. P. e13868.
32. *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.
33. *Pillon N.J., Gabriel B.M., Dollet L. et al.* Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1. P. 470.
34. *Nishida Y., Tanaka H., Tobina T. et al.* Regulation of muscle genes by moderate exercise // *Int. J. Sports Med.* 2010. V. 31. № 9. P. 656.
35. *Riedl I., Yoshioka M., Nishida Y. et al.* Regulation of skeletal muscle transcriptome in elderly men after 6 weeks of endurance training at lactate threshold intensity // *Exp. Gerontol.* 2010. V. 45. № 11. P. 896.
36. *Radom-Aizik S., Hayek S., Shahar I. et al.* Effects of Aerobic Training on Gene Expression in Skeletal Muscle of Elderly Men // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005. V. 37. № 10. P. 1680.
37. *Cui N., Hu M., Khalil R.A.* Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017. V. 147. P. 1.
38. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. V. 92. № 8. P. 827.
39. *Serra R.* Matrix metalloproteinases in health and disease // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 8. P. 1138.
40. *Alameddine H.S.* Matrix metalloproteinases in skeletal muscles: Friends or foes? // *Neurobiol. Dis.* 2012. V. 48. № 3. P. 508.
41. *Corcoran M.L., Hewitt R.E., Kleiner D.E., Steuer-Stevenson W.G.* MMP-2: Expression, activation and inhibition // *Enzyme Protein.* 1996. V. 49. № 1–3. P. 7.
42. *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.
43. *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.
44. *Ikutomo M., Sakakima H., Matsuda F. et al.* Midkine-deficient mice delayed degeneration and regeneration after skeletal muscle injury // *Acta Histochem.* 2014. V. 116. № 2. P. 319.
45. *Duffy F.J., 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.
46. *Majewski M., Porter R.M., Betz O.B. et al.* Improvement of tendon repair using muscle grafts transduced with TGF- β 1 cDNA // *Eur. Cells Mater.* 2015. V. 23. P. 94.
47. *Klein M.B., Yalamanchi N., Pham H. et al.* Flexor tendon healing in vitro: Effects of TGF- β on tendon cell collagen production // *J. Hand Surg. Am.* 2002. V. 27. № 4. P. 615.
48. *González M.N., Mello W. de, 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.
49. *Karalaki M., Fili S., Philippou A., Koutsilieris M.* Muscle regeneration: Cellular and molecular events // *In Vivo (Brooklyn).* 2009. V. 23. № 5. P. 779.
50. *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.
51. *Chen C.P., Yang Y.C., Su T.H. et al.* Hypoxia and transforming growth factor- β 1 act independently to increase extracellular matrix production by placental fibroblasts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. № 2. P. 1083.
52. *Williams P.E., Goldspink G.* Connective tissue changes in surgically overloaded muscle // *Cell Tissue Res.* 1981. V. 221. № 2. P. 465.
53. *Zamora A.J., Marini J.F.* Tendon and myo-tendinous junction in an overloaded skeletal muscle of the rat // *Anat. Embryol. (Berl).* 1988. V. 179. № 1. P. 89.
54. *White J.P., Reecy J.M., Washington T.A. et al.* Overload-induced skeletal muscle extracellular matrix remodeling and myofibre growth in mice lacking IL-6 // *Acta Physiol.* 2009. V. 197. № 4. P. 321.

Eight-Week Aerobic Training Activates Extracellular Matrix Biogenesis in Human Skeletal Muscle

E. M. Lednev^{a, *}, E. A. Lysenko^a, V. G. Zgoda^b, G. R. Gazizova^c, E. I. Shagimardanova^c, P. A. Makhnovskii^a, O. L. Vinogradova^{a, d}, V. E. Dubrov^d, D. V. Popov^{a, d}

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

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

^c*Kazan Federal University, Kazan, Russia*

^d*Moscow State University, Moscow, Russia*

*E-mail: ledhauz@gmail.com

We aimed to investigate the effect of 8 weeks of moderate endurance training without considerable mechanical stress on the activation of extracellular matrix (ECM) gene expression in human skeletal muscle. Mechanical stress activates ECM biogenesis in the skeletal muscles, therefore only aerobic exercise on a cycling ergometer with concentric muscle contractions was used in the study. Skeletal muscle samples from m. vastus lateralis were taken from seven young untrained males before and after 8 weeks of aerobic training. Changes in the transcriptome (RNA sequencing) and proteome (shotgun quantitative proteomics analysis) were assessed in the samples; ECM-associated proteins (or matrisome) were determined using the Matrisome DB database. After training period, a change (mainly an increase) in the content of 14 ECM proteins and 134 mRNAs of ECM proteins was found. The largest increase in protein content was found for collagens 1 and 3 (1.7 and 2.2 times, respectively) – the main proteins of the human skeletal muscle's ECM, which was consistent with an increase in the corresponding mRNA by 10–20 times. In addition, an increase in the expression of more than a hundred mRNAs of collagens, glycoproteins, proteoglycans, and enzymatic regulators of ECM was found, which occurs simultaneously with of an increase in the expression of genes of growth factors (IGF1, PDGFs, TGFβ1, MDK, etc.) playing an important role in ECM biogenesis regulation. In conclusion, 8-week aerobic exercise training without considerable mechanical stress is a powerful stimulus for the activation of ECM biogenesis in skeletal muscle.

Keywords: extracellular matrix, matrisome, skeletal muscle, endurance training, collagen, growth factors, transcriptome, proteome.

УДК 612.084

ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИРУЕМЫХ ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЙ НА НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ 8-ЧАСОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ. ЭКСПЕРИМЕНТ “АРФА-19”

© 2023 г. В. Ю. Куканов¹ *, А. Л. Васин¹, А. В. Демин¹, Д. В. Счастливец¹, Ю. А. Бубеев¹,
А. В. Суворов¹, Ю. А. Попова¹, Е. С. Лучицкая¹, А. Р. Ниязов¹, А. В. Поляков¹, С. О. Федяй¹,
В. В. Кириченко¹, Р. Н. Зарипов¹, Р. Р. Гимадиев², А. Г. Кочетов^{2,3}, Е. Э. Сигалева¹,
О. Б. Пасекова¹, О. В. Попова¹, В. Б. Русанов¹ **, О. И. Орлов¹

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

²ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” (РУДН), Москва, Россия

³АНО ДПО “Институт лабораторной медицины”, Москва, Россия

*E-mail: vk27031995@gmail.com

**E-mail: vasilyrusanov@gmail.com

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 06.06.2022 г.

Принята к публикации 24.06.2022 г.

В данной статье представлены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, моделирующего снижение магнитного поля Земли кратностью около 1000 раз. Изучены физиологические показатели организма 8 условно здоровых испытуемых мужского пола в возрасте от 27 до 38 лет, находившихся в гипوماгнитных условиях в течение 8 ч. Пребывание в условиях сниженного магнитного поля не выявило существенных клинических рисков в малой выборке практически здоровых добровольцев.

Ключевые слова: гипوماгнитные условия, сердечно-сосудистая система, высшая нервная деятельность.

DOI: 10.31857/S0131164622600343, EDN: MPFIZE

Под влиянием многочисленных факторов космического полета (КП) возникают изменения в организме космонавтов. Стоит отметить, что большинство исследований в области космической биологии и медицины посвящены влиянию на организм человека космического излучения и микрогравитации [1].

Международная космическая станция (МКС) находится на низкой околоземной орбите в условиях магнитосферы Земли с ее защитными эффектами [2]. При осуществлении пилотируемых полетов и перелетов за ее пределы космонавты будут находиться в новых для них условиях [3].

Предполагается, что гипوماгнитные условия (ГМУ) могут усилить воздействия факторов КП (радиации, микрогравитации и изоляции) и создать риски для здоровья экипажа космического летательного аппарата (КЛА) [4–6].

В настоящее время ГМУ являются самым неизученным фактором КП, однако перспективы межпланетных перелетов делают исследование влияния сниженного магнитного поля (МП) на организм человека актуальной задачей. Органи-

зация экспериментальных исследований с длительным нахождением человека в условиях сниженного геомагнитного поля связана с некоторыми биоэтическими проблемами, именно в силу незначительного количества данных о таком влиянии на организм.

Результаты клинико-физиологических обследований лиц, работавших в условиях пониженного в 4–10 раз МП Земли, показали функциональные изменения в ведущих системах организма человека. Так, со стороны центральной нервной системы (ЦНС) выявлены признаки дисбаланса нервных процессов, наблюдается дистония мозговых сосудов, обнаружены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, выражающиеся в нейрорциркулярной дистонии [7].

При изменении стабильности магнитной составляющей поля Земли, повышение *k*-индекса геомагнитной активности увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений у больных острым коронарным синдромом [8], наблюдается рост уровня преступности и психических дисфункций [9].

Таблица 1. Возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), К_{ср}* испытуемых

Испытуемые, <i>n</i> = 8	Возраст	Рост, м	Вес, кг	ИМТ	К _{ср}
A-19-001	32	1.73	64	21.4	974.9
A-19-002	34	1.75	63	20.6	1275.7
A-19-003	34	1.74	56	18.5	1030
A-19-004	38	1.85	76	22.2	1510.1
A-19-005	27	1.75	60	19.6	957.9
A-19-006	33	1.83	80	23.9	1014
A-19-007	38	1.81	80	24.4	580.7
A-19-008	31	1.84	87	25.7	808.9

Примечание: *К_{ср} – среднее значение кратности ослабления геомагнитного поля за время экспозиции. К_{ср} = В₀плацебо/В₀ГМУ. В₀плацебо – модуль значения вектора магнитной индукции в режиме “плацебо”; В₀ГМУ – модуль значения вектора магнитной индукции в режиме гипомангнитных условий (ГМУ).

В исследованиях на других живых организмах показано, что МП Земли помогает им ориентироваться и осуществлять миграцию в более благоприятные климатические зоны [10, 11].

В исследованиях с использованием лабораторных крыс линии SHR было обнаружено, что в условиях компенсированного магнитного поля у животных наблюдались резкие колебания артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), но систематизировать эти эффекты не удалось вследствие влияния индивидуальных особенностей лабораторных животных на степень и характер проявления магнитобиологического эффекта [12].

Таким образом, основными системами, на которые оказывает воздействие снижение магнитного поля Земли, являются ЦНС (в части когнитивных и операторских способностей) и сердечно-сосудистая система (в части регуляторных процессов) [13, 14].

Актуальность исследования рисков, вызванных ГМУ, определяется чувствительностью биологических объектов к пребыванию в редуцированных геомагнитных условиях, что необходимо учитывать при планировании КП в дальний космос.

МЕТОДИКА

В экспериментальном исследовании принимали участие 8 условно здоровых¹ испытуемых (*n* = 8) мужского пола в возрасте от 27 до 38 лет (рост не более 185 см, вес не более 90 кг), прошедших врачебно-экспертную комиссию ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва), не принимавших за месяц и во время проведения эксперимента: алкогольные напитки, препараты, влияющих на нервную систему, высшую нервную деятельность,

¹ Состояние здоровья испытуемых условно приравнивается к состоянию здоровья действующих космонавтов.

сердечно-сосудистую систему, на основе их устного заявления (табл. 1).

Эксперимент проводили в летне-осенний период, когда геомагнитная обстановка наиболее стабильна.

Дизайн исследования: рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое, что соответствует основным принципам доказательной медицины (ДМ). Серии воздействия и плацебо были зашифрованы. Дешифратор был отправлен исследователям только после окончания эксперимента.

Каждый доброволец (испытуемый) участвовал в 3-х исследованиях, график проведения которых был составлен таким образом, чтобы пауза между ними была не менее 7 дней.

Эксперимент 1: 4-часовая тренировочная сессия для адаптации испытателя к неизвестным ему условиям, методикам эксперимента, ограниченному движению, для минимизации индивидуальных реакций. Проводили предварительное обучение методикам.

Эксперимент 2: 8-часовое воздействие гипомангнитной среды. Среднее значение кратности ослабления геомагнитного поля составило 1018.8 ± 280 .

Эксперимент 3: 8-часовое исследование в обстановке по созданию магнитных полей без создания гипомангнитной среды (плацебо).

Перечень исследований, проводившихся до, во время и после 8-часовой экспозиции в ГМУ, представлены в табл. 2. Так как постановщиков эксперимента интересовало как минимум 8-часовое воздействие (возможность экстраполирования данных на трудовую рабочую смену), цикл исследований электроэнцефалографии (ЭЭГ), когнитивные тесты и вызванные слуховые потенциалы проводили на 8-ом часу воздействия и продлевали экспозицию испытуемого на 1 ч (время проведения методик). Эксперимент с наличием

Таблица 2. Методологическое сопровождение экспериментальной программы

Применяемые подходы и методы исследования	До ГМУ/ плацебо	Во время ГМУ/ плацебо	После	Пояснения
Создание ГМУ [13, 15]	–	+	–	Создание ГМУ (Z-ось)
Электроэнцефалография	+	+*	+	Неинвазивный метод оценки биоэлектрических потенциалов мозга
Когнитивные тесты	+	+*	+	Тесты, направленные на оценку памяти, внимания, скорости реакции, утомления
Спирометрия [16] Непрямая калориметрия [17]	+	+	+	Оценка функции внешнего дыхания Оценка газообмена и энергозатрат в покое
Холтеровское мониторирование [18, 19]	+	+	+	Оценка вариабельности сердечного ритма
Тахисцилография [20, 21]	+	+*	+	Изучение центральной гемодинамики
Тензоалгометрия и термоалгометрия	+	–	+	Оценка болевой чувствительности
Математическое моделирование работы сердечно-сосудистой системы [22, 23]	+	+	+	Исследование пульсовой волны, сатурации и математическое моделирование (расчет индекса Кердо)
Вызванные слуховые потенциалы [24–27]	+	+	+	Исследование функционального состояния внутреннего уха и ствола головного мозга

Примечание: ГМУ – гипомагнитные условия, * – исследование проводили каждые 2 ч при размещении внутри стенда по моделированию магнитных полей.

воздействия или мнимой экспозицией (плацебо) рандомизировали.

Моделирование гипомагнитных условий. ГМУ создавали в ограниченном объеме методом компенсации естественного МП Земли системой обмоток с током (колец Гельмгольца), суммарный вектор МП которых направлен в противоположном направлении геомагнитного поля, – стенд "Арфа" (ИМБП).

Диаметр колец Гельмгольца, расстояние между ними и диапазон токов в них был подобран таким образом, чтобы создавать внутри установки рабочий объем с равномерно распределенным МП по значению и направлению. Аппаратное компенсирование геомагнитного поля осуществляли по вертикальной компоненте, параллельной максимальному размеру блока экспозиции. Установка позволяла компенсировать геомагнитное поле, создавая в рабочем объеме установки (блоке экспозиции) МП вплоть до нулевых значений индукции МП (0 мкТл), а также возможное получение отрицательных значений (обратного направления вектора геомагнитного поля). Изменение значений и направления двух других составляющих МП осуществляли при помощи поворота подвижной платформы и изменения угла накло-

на блока экспозиции. По граням блока экспозиции и по нижней плоскости подвижной платформы уложен провод для экранирования внешних квазистатических электрических полей, который образует так называемую камеру Фарадея. МП контролировали трехкомпонентным датчиком FL3-100 (*Stefan Mayer Instruments*, Германия).

Условия эксперимента. По условиям эксперимента до начала исследований испытуемые проходили утренний медицинский контроль (сбор анамнеза, контроль АД, физикальный осмотр) и предэкспозиционное исследование (до ГМУ/плацебо). При размещении внутри установки ограничивали движения испытуемого, каждые полтора часа проводили разминку (сидя). В свободное от исследований время испытуемым разрешали читать, рисовать. Туалет внутри установки осуществляли в мужскую "утку". Питьевой режим был ограничен – 100 мл на каждый час нахождения в установке. За испытуемыми осуществлял контроль медицинский персонал (врач и медицинская сестра/лаборант), за стендом осуществляла контроль подготовленная инженерная группа. По завершению эксперимента испытуемый продолжал часть методик (например, 24-часовое холтеровское мониторирование до утра следующего дня). После экспозиционного исследования

осуществляли вечерний медицинский контроль, а на утро следующего дня – телемедицинский контроль (измерение АД, сбор анамнеза). Циклограмма эксперимента предполагала прием пищи с энергетической ценностью от 112 до 287 ккал.

Внешние магнитные условия экспериментально-го исследования. Вариации естественного геомагнитного поля на экспериментальный день оценивали по данным обсерватории г. Москвы с локальными координатами: 55.48 град северной широты и 37.31 град восточной долготы. Были рассмотрены значения векторов для указанных координат (*MOS*): направление на магнитный север – *MOSH*; вектор по направлению на географический север (поворот на угол магнитного склонения относительно *H*) – *MOSD*; вектор вертикальной составляющей полного вектора геомагнитного поля, направленный к центру Земли – *MOSZ*. Значения усреднены по 553 мин (9.22 ч) с 11:20 до 20:32 на дату эксперимента.

Анализ данных вариаций геомагнитного поля свидетельствует о том, что в дни эксперимента магнитная обстановка была спокойной или слабозмущенной, когда вариации магнитного поля были в пределах 40 нТл.

Таким образом, все экспериментальные дни – контроль (плацебо) и ГМУ, за исключением 1 дня, прошли в условиях спокойного или слабозмущенного геомагнитного поля. Для двух испытуемых (А-19-002 и А-19-003 – режим ГМУ) на 26 и 29 июля данные по геомагнитным возмущениям в базе обсерватории г. Москвы отсутствуют.

Внешние метеорологические условия и микроклимат. По данным <https://yandex.ru/pogoda/moscow>: средняя температура за день в пределах от 11.8 до 25.14 град Цельсия; среднее атмосферное давление от 734.43 по 756.14 мм рт. ст.; относительная влажность от 43.8 до 77.0%; средняя скорость ветра от 0.73 до 5.77 м/с.

По данным прибора *Psych orometer RST PRO* (зарегистрирован в Швеции и Странах ЕС): средняя температура воздуха внутри помещения в пределах от 21.94 до 25.44 град Цельсия; средняя относительная влажность внутри помещения от 31.37 по 57.86%.

Перед началом каждого дня исследования оценивали геомагнитную активность, допускали слабые возмущения (*k*-индекс геомагнитной активности не более 4) для минимизации негативного влияния на физиологическое состояние испытуемого. При превышении данного показателя эксперимент переносили на другой день.

Мнимая экспозиция (плацебо) повторяла весь эксперимент, а в момент размещения в установку имитировалась работа оборудования. Циклограмма эксперимента была воспроизводима (идентична) для всех испытуемых.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Моделируемые магнитные условия в эксперименте. Полученные данные показывают, что кратность ослабления геомагнитного поля в режиме ГМУ (9 ч) для испытуемых группы находилась в пределах от $K_{ср} = 580.7$ до 1510.1. Средние значения индукции МП в ГМУ составили 0.049 ± 0.015 мкТл. Среднее значение МП в режиме плацебо – 46.30 ± 0.36 мкТл. Кратность ослабления, рассчитанная из средних значений индукции МП, $K_B = V_{срПлацебо}/V_{срГМУ} = 1018$.

Анализ динамики изменений МП в экспериментальных режимах показал, что отдельные отклонения от среднего значения связаны с проведением медицинских методик, вызывающих в отдельных случаях небольшое локальное смещение подвижной платформы “Арфа” от выставленного положения, а также активными движениями испытуемого в экспозиционном блоке. Однако эти вариации МП были незначительны и не повлияли на общие магнитные условия экспозиций.

Оценка функционального состояния ЦНС по данным ЭЭГ. По техническим причинам из 8 добровольцев были выбраны данные 6 чел. для анализа, у которых наблюдалось три вида индивидуально-типологических особенностей. У троих добровольцев наблюдался ЭЭГ-паттерн, организованный во времени и пространстве, с доминированием α -ритма ($A_{ср} 25\text{--}55$ мкВ) и затылочно-лобным градиентом его амплитуды, с умеренно выраженной β -активностью (5–15 мкВ). У двух человек выявлен десинхронный ЭЭГ-паттерн с доминированием β -активности средней и высокой частоты с амплитудой до 30 мкВ и резко сниженным α -индексом (в 5–10 раз по сравнению с организованным типом ЭЭГ-паттерна). У одного добровольца наблюдалось замещение функциональной активности α -ритма на β_1 -ритм. Для нивелирования различий начального функционального состояния ЦНС добровольцев было проведено нормирование относительного значения мощности (ОЗМ) основных ЭЭГ-диапазонов, зарегистрированных в 4-х экспериментальных точках к фону.

Анализ данных. Ни в одном из измеренных и рассчитанных параметров не было обнаружено статистически достоверных различий. Исключение составило отношение сумм диапазонов ЭЭГ-спектра ОЗМ δ - и ОЗМ θ - к ОЗМ α - и ОЗМ β -активности (используется исследователями для различения ЭЭГ-нормы и отклонений от нее), при этом границей между ними является диапазон индекса от 0.2 до 0.8 [28]. В нашем случае, при отсутствии клинических проявлений, превышение максимального уровня индекса может свидетельствовать о сдвиге церебральной активности в сторону торможения, что является свидетельством развития утомления. Статистически достоверное

Таблица 3. Нормированные значения отношения $O3M \delta + \theta$ к $O3M \alpha + \beta$ -диапазона в плацебо/ГМУ

Плацебо	13–30	15–30*	17–30	19–30	ГМУ	13–30	15–30*	17–30	19–30
A-19-001	-0.97427	-2.77535	3.206822	0.710298	A-19-001	4.588539	2.273682	-0.36924	-0.79026
A-19-002	11.31637	0.849797	16.71925	-80.9739	A-19-002	0.905516	2.409459	-1.80678	-0.5025
A-19-003	0.167563	-0.94773	-0.04621	-0.11365	A-19-003	-1.06432	0.233381	11.90741	0.571958
A-19-005	-0.94441	-6.12418	1.555754	-6.41533	A-19-005	-0.02795	-1.98772	-1.78966	-0.04935
A-19-006	-4.35029	-3.61085	-3.52765	-3.71267	A-19-006	-2.11858	-2.18663	-2.24878	-2.80399
A-19-008	-6.33632	-5.18827	-1.33856	-1.28539	A-19-008	-1.5757	-1.35375	2.16693	-0.67718

Примечание: O3M – относительное значение мощности, ГМУ – гипомангнитные условия, * – жирным шрифтом выделены достоверные различия.

различие было обнаружено по этому показателю на 2 точке исследования (условно в 15 ч 30 мин): в ГМУ на 82.5% выше, чем в плацебо (табл. 3).

Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы по данным тахоосциллограммы. Наиболее информативными гемодинамическими показателями, которые анализировались в ходе проведенного эксперимента, были: ЧСС, динамика значений периферического кровяного давления (*pSBP*, *pDBP*), центрального давления в аорте (*cSBP*, *cDBP*), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), ударный объем (УО) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Все эти показатели, измеренные с помощью прибора “Мобилограф” до и во время воздействия (либо его отсутствия) у каждого из испытуемых были проанализированы отдельно, а также с вычислением средних значений для 8 чел.

ЧСС менялась незначительно, у шести из восьми испытуемых наблюдалась одинаковая тенденция к снижению ЧСС во всех точках по сравнению с фоновым значением. Индивидуальные графики, отражающие изменение ЧСС отличаются незначительно, проявляют одинаковую тенденцию, а чаще всего, четко совпадают при сравнении ГМУ и плацебо. Лишь у одного испытуемого выявлена обратная тенденция, когда фоновые значения оказались ниже тех, что зафиксированы во время нахождения в установке “Арфа”, однако это, на наш взгляд, не связано с воздействием ГМУ и не может служить объективным доказательством того, что во время воздействия ЧСС увеличивается.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте считается “золотым стандартом” определения артериальной жесткости в клинической практике и имеет наиболее широкую доказательную базу прогностического значения в отношении риска возникновения сердечно-сосуди-

стых осложнений. При анализе этого показателя было выявлено, что для большинства испытуемых характерны лишь очень незначительные колебания, а во многих случаях – точное совпадение двух тестов, на основании чего, можно сделать вывод о том, что данные колебания происходят независимо от наличия или отсутствия ГМУ.

Отмечено отсутствие каких-либо выраженных тенденций и достоверных различий в изменении параметров центрального давления в аорте между ГМУ и плацебо.

Показатели ударного объема колебались в пределах до 20 мл, однако зависимости от наличия или отсутствия воздействия выявлено не было. Однонаправленные изменения УО в двух тестах, скорее всего, указывает на устойчивость гемодинамических показателей у испытуемых и, возможно, проявляющийся, таким образом, их биоритмологический профиль.

Примеры полученных результатов представлены на рис. 1.

Оценка вегетативного индекса Кердо (ВИК). В большинстве случаев (в 6 из 8), изменения в ГМУ связаны с повышением ВИК в среднем на 0.2 (на 20%), а в 2 из 8 случаев (у A-19-005 и A-19-008) с таким же понижением ВИК на 0.2 (на 20%). Это означает, что в состоянии покоя и положении сидя в условиях сниженного МП модулирующее влияние парасимпатической нервной системы значимо снизилось по сравнению с контролем в большинстве рассмотренных случаев. Более подробные результаты исследования ВИК, ЧСС и АД в ГМУ опубликованы в работе [29].

Оценка функции внешнего дыхания, изучение газообмена и энергозатрат в покое. Установлено, что величины исследуемых спирометрических показателей (величины форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированно-

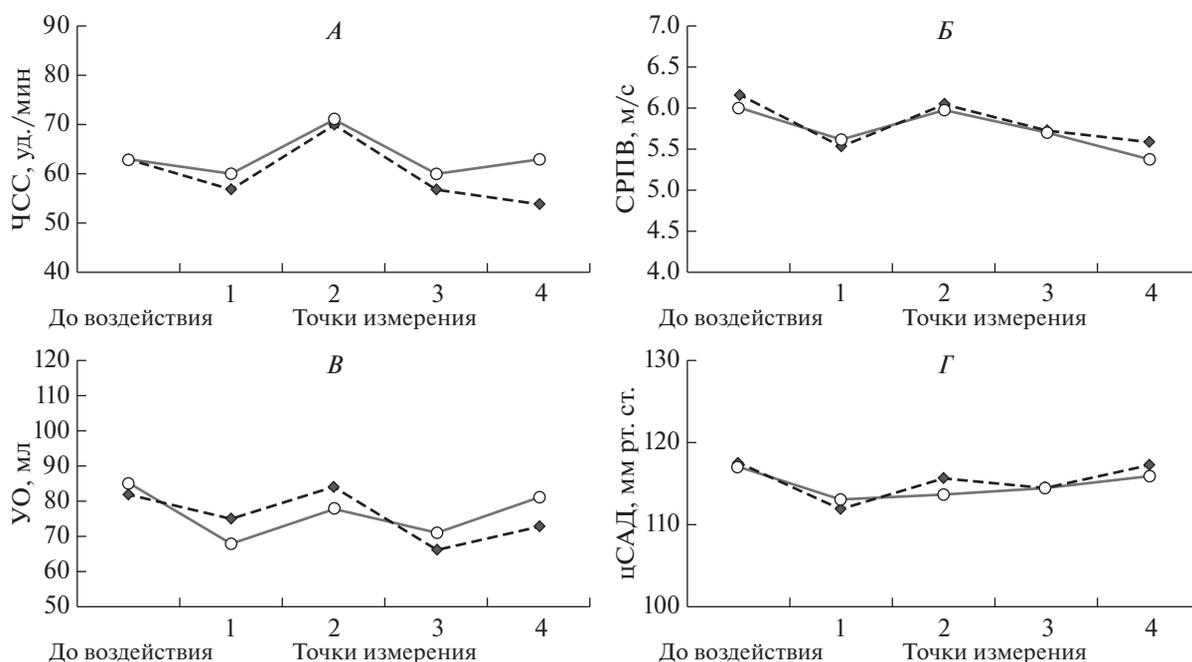


Рис. 1. Пример идентичности изменений показателей частоты сердечных сокращений (А), скорости распространения пульсовой волны (Б), ударного объема (В) и центрального систолического давления (Г) во время воздействия гипоманнитных условий (ГМУ) или плацебо.

го выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и их соотношение), характеризующих функцию внешнего дыхания, находились в пределах возрастной физиологической нормы, в ряде случаев — даже превышая должные величины (рассчитанные для каждого обследуемого индивидуально с учетом возраста и роста) и существенно не изменялись после экспериментального воздействия ни в одной из серий эксперимента.

Для сравнительной оценки легочной вентиляции анализировались следующие параметры спонтанного (спокойного) дыхания: дыхательный объем (вдох и выдох), частота дыхания, минутный объем дыхания в аналогичные периоды (через 3 и 8 ч воздействия ГМУ/плацебо). Полученные первичные данные вентиляции и газообмена усредняли по времени (за периоды по 30 с).

Анализ данных показал отсутствие выраженных различий между экспериментальными сериями в изучаемые периоды сравнения. Можно отметить, что в контролируемых условиях (в условиях эксперимента) параметры как частоты дыхания, так и уровня минутной вентиляции становятся менее вариабельными и более стабильными в отличие от первого измерения, проводимого после прибытия обследуемого в лабораторные условия (рис. 2). Отсутствие изменений частоты дыхания в ГМУ отмечали в длительном эксперименте и американские исследователи [30].

Оценка состояния газоэнергообмена показала также выраженную вариабельность показателей

в “фоновом” утреннем исследовании до начала воздействия: у некоторых обследуемых дыхательный коэффициент превышал единицу вследствие недавнего приема пищи (завтрака). В течение экспериментального периода показатели стабилизировались, характеризовались меньшей вариабельностью, при этом, также можно отметить влияние легкого перекуса за 1–1.5 ч до проведения измерения в 16.00, в то время как величины, измеренные в 20.00 (через 4.5–5 ч после контролируемого перекуса) являются более корректными в методическом отношении. Сравнение уровня дыхательного коэффициента, характеризующего энергетическую интенсивность метаболических процессов в целом, показало статистически значимое различие в величине этого показателя ($p = 0.025$ по критерию Вилкоксона) после 8 ч воздействия ГМУ (рис. 3). Это наблюдение вполне согласуется с данными, полученными *J.-P. Fu et al.* [31], свидетельствующими о снижении митохондриальной активности в клетках скелетных мышц мышцей в условиях 3-суточного гипоманнитного воздействия. Тем не менее, расчет уровня энергозатрат покоя (УЭП) (с использованием формулы Вейра) показал отсутствие различий данного показателя между сериями эксперимента.

Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием методики холтеровского мониторинга. При анализе данных как отдельных испытуемых, так и объединенных в группу, по усредненным почасовым показателям ВСР наме-

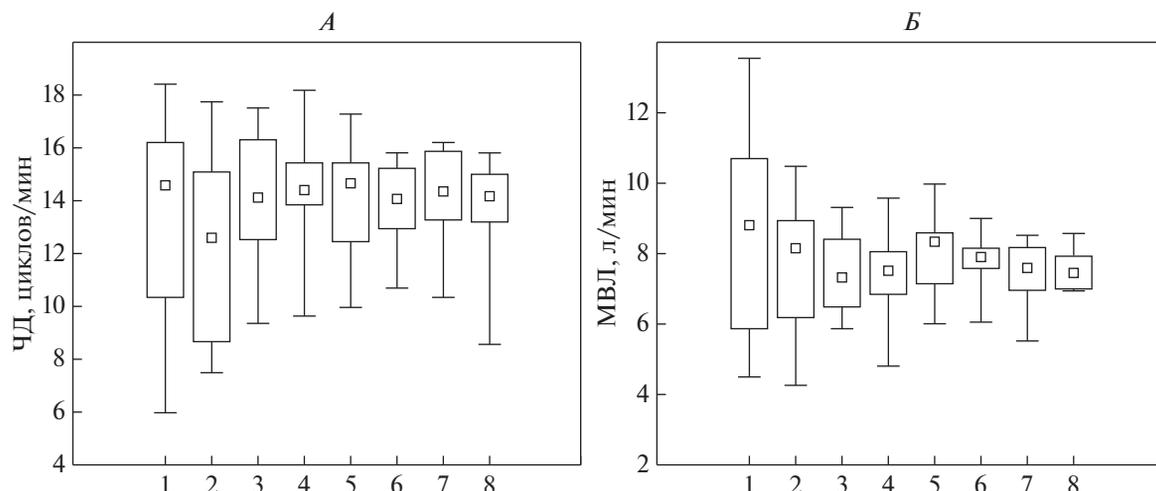


Рис. 2. Показатели частоты дыхания (А) и минутной вентиляции легких (Б) в сравнительные периоды экспериментальных серий.

Представлены медианы и интерквартильный размах. Точки измерения: 1 – ГМУ (гипомагнитные условия)–фон; 3 – ГМУ–воздействие через 3 ч; 5 – воздействие ГМУ через 5 ч; 7 – воздействие ГМУ через 8 ч; 2 – плацебо–фон; 4 – плацебо – через 3 ч; 6 – плацебо – через 5 ч; 8 – плацебо – через 8 ч.

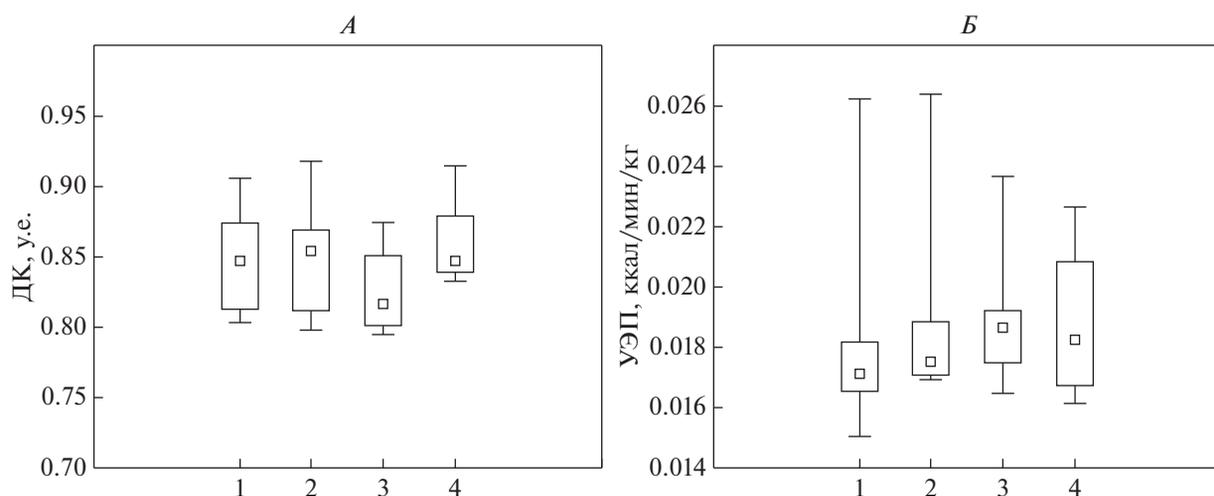


Рис. 3. Величины дыхательного коэффициента (А) и уровня энерготрат покоя (Б).

Представлены медианы и интерквартильную размах. Точки измерения: 1 – воздействие гипомагнитных условий (ГМУ) через 3 ч; 3 – воздействие ГМУ через 8 ч; 2 – плацебо – через 3 ч; 4 – плацебо – через 8 ч.

тились тенденции, характеризующие рост активности регуляторных звеньев парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Часть этих трендов можно отнести к независимым от ГМУ, другие, возможно, связаны с 8-часовым воздействием, которое оказало непосредственное влияние на структуру суточной ВСР. У 5 испытуемых, которые подвергались воздействию ГМУ в разные дни, время отхода ко сну (по снижению ЧСС в вечерние часы) было в среднем на 1 ч раньше, чем после плацебо воздействия. К независимым тенденциям стоит отнести однотипность и индивидуальный “рисунок” суточных ритмов при ГМУ

и плацебо воздействию, который, с одной стороны, обусловлен одинаковой циклограммой эксперимента. С другой стороны, хронофизиологические процессы с наименьшей вероятностью могут изменяться в пределах околонеделных циклов (от 7 до 10 сут), поэтому в дальнейших исследованиях стоит придерживаться повторяемости исследований без сдвигов в сроках более чем на 2–3 дня. Применение методики дисперсионного анализа с повторными измерениями, при котором каждые 5-минутные фрагменты анализировались пошагово (*ANOWA*), выявило достоверные отличия большинства показателей ВСР

($p < 0.0001$). Снизилась частота пульса (с 63.6 ± 0.1 до 56.8 ± 0.3 уд./мин), при этом значительно выросла суммарная ВСР, отражаемая компонентами *SDNN* (с 87.3 ± 1.1 до 130.7 ± 4.1 мс) и *TP* (с 6.08 ± 0.1 до 11.2 ± 0.6 мс²). Существенно уменьшилась симпатическая иннервация, оцениваемая по показателям стресс-индекс (по Баевскому) с 45.9 ± 0.9 до 22.3 ± 1 у.е. и соотношением *LF/HF* (с 2.9 ± 0.1 до 1.8 ± 0.1). Параллельно наблюдалась значительная ваготоническая активация: увеличение *RMSSD* (с 47.9 ± 0.2 до 63.3 ± 0.9 мс) и *pNN50* (с 26.8 ± 0.2 до $38.6 \pm 0.6\%$), а также рост *HF*-высокочастотной области спектра (с 0.8 ± 0.02 до 1.06 ± 0.04 мс²). Интересно, что для частотного спектра ВСР наибольший прирост наблюдался в области ультранизкочастотных колебаний (*ULF*), который принято учитывать в анализе многочасовых и суточных записей. При этом снижение представленности *ULF* является неблагоприятным прогностическим признаком. Можно отметить, что только при ГМУ (по результатам кросс-корреляционного анализа) наблюдался рост энтропии показателей ВСР с появлением компонентов “сложности” автономной регуляции синусового узла сердца.

Из полученных нами результатов следует, что адаптация к 8-часовому пребыванию в ГМУ происходит за счет достоверного повышения активности парасимпатического (вагусного) звена регуляции кардиоритма, менее затратного приспособительного процесса. Однако наличие в группе исследуемых представителей с предельно высоким тономусом вагуса (тренированного атлета), у которого воздействие ГМУ вызвало незначительную инверсию регуляторных механизмов в сторону симпатической активации (в пределах нижних границ нормальных значений), указывает на наличие “феномена” адаптации к ГМУ.

Оценка функционального состояния слуховой системы добровольцев. При анализе параметров задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) в адаптационно-тренировочный период и в период воздействия плацебо во время нахождения испытуемого в установке “Арфа” отмечается тенденция к снижению показателя отношения “сигнал–шум” (дБ) на частотах 1–2 кГц и тенденция к увеличению данного показателя на частотах 3–4 кГц. В период воздействия ГМУ изменения на низких частотах (1–2 кГц) носили более плавный характер, сохраняя значения близкие к фону, несколько снижаясь лишь к концу воздействия. На частоте стимуляции 3 кГц изменения носили относительно разнонаправленный характер, с тенденцией к увеличению параметра “сигнал–шум” (дБ). На частоте стимуляции 4 кГц отмечалось отчетливое увеличение данного параметра. В периоде восстановления наблюдалось быстрое возвращение показателей к исходным, а

в ряде случаев отмечались более высокие значения отношения “сигнал–шум” ЗВОАЭ в сравнении с фоновыми показателями.

При анализе параметров отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) в адаптационно-тренировочный период во время нахождения испытуемого в установке “Арфа” отмечалась тенденция к снижению показателя отношения “сигнал–шум” (дБ) на всех предъявляемых частотах стимуляции (556–684–988–1481–2222–2963 Гц), за исключением частоты 4444 Гц, где наблюдалась тенденция к плавному увеличению данного показателя. Аналогичные изменения параметров ПИОАЭ отмечались и в период воздействия плацебо. В период воздействия ГМУ показатель отношения “сигнал–шум” ПИОАЭ показал тенденцию к увеличению на частотах 556–684 Гц, на частотах 988–1481–2222–2963 Гц регистрировалось уменьшение показателей, а на частоте 4444 Гц отмечены разнонаправленные изменения с тенденцией к плавному увеличению отношения “сигнал–шум” ПИОАЭ.

Таким образом, динамика параметра отношения “сигнал–шум” отоакустической эмиссии (как ЗВОАЭ, так и ПИОАЭ) показала тенденцию к снижению, преимущественно в диапазоне низких и средних частот стимуляции в адаптационно-тренировочный период и в период воздействия плацебо. В период воздействия ГМУ отмечалось менее выраженное снижение амплитуд для всего частотного диапазона и тенденция к увеличению амплитуды ответа на низких частотах стимуляции. Показатели латентности пиков и межпиковых интервалов коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) на протяжении эксперимента находились в границах физиологических значений нормы. Достоверных статистических различий параметров ЗВОАЭ, ПИОАЭ и КСВП по критерию Вилкоксона не выявлено.

Оценка порога болевой чувствительности и уровня кортизола. Полученные данные не позволяют утверждать о существенном влиянии 8-часовой экспозиции ГМУ на показатели болевой чувствительности (ПБЧ) ($p > 0.05$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния циркадианных ритмов, а также суточной динамики уровня кортизола на ПБЧ как на фоне воздействия плацебо, так и на фоне воздействия ГМУ. Имеющиеся результаты подтверждают отсутствие существенного влияния функциональной асимметрии организма (в том числе нервной системы) на ПБЧ как на фоне воздействия плацебо, так и на фоне воздействия ГМУ ($p > 0.05$). Также результаты указывают на сопоставимость показателей ПБЧ, полученных методом тензоалгометрии как при однократном

измерении, так и при использовании среднего значения, по итогам трехкратного измерения с интервалами в 30 с (рекомендованных в некоторых методиках алгометрии) как на фоне воздействия плацебо, так и на фоне воздействия ГМУ. Используемая методика алгометрии подтвердила хорошую сопоставимость и воспроизводимость результатов. Полученные данные не позволяют утверждать о существенном влиянии 8-часовой экспозиции ГМУ на уровень кортизола ($p > 0.05$), что, однако, может быть обусловлено недостаточной экспозицией ГМУ и/или недостаточным объемом выборки. Уровень кортизола (медиана и интерквартильная широта) в слюне ожидаемо значимо различался во время измерения утром, в 10.05–10.25 (0.617 (0.331–0.787) мкг/дл; в т. ч. плацебо – 0.551 (0.352–0.787) мкг/дл; ГМУ – 0.617 (0.331–0.794) мкг/дл), и вечером, в 20.30–20.50 (0.312 (0.211–0.369) мкг/дл; в т. ч. плацебо – 0.314 (0.211–0.365) мкг/дл; ГМУ – 0.302 (0.215–0.369) мкг/дл) ($p < 0.05$). Уровень кортизола в слюне ожидаемо коррелировал с ростом, весом и индексом массы тела испытуемых ($p < 0.05$). В то же время изолированное отсутствие корреляции (в отличие от всех остальных точек) между данными параметрами и уровнем кортизола после воздействия ГМУ, позволяет предположить наличие дополнительного фактора влияния, в роли которого могут выступать и ГМУ. Следует также отметить, что при обследовании вечером, после воздействия плацебо, отмечалась обратная корреляция между уровнем кортизола в слюне и показателями ПБЧ ($p < 0.05$), в то время как при обследовании после воздействия ГМУ подобная корреляция отсутствовала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ГМУ являются самым неизученным фактором на пути дальнейшего освоения космического пространства. Перспективы межпланетных полетов делают изучение влияния редуцированного МП на организм человека актуальной задачей. Авторы данной статьи пытались исследовать этот фактор шаг за шагом, начиная с системного уровня организации живой материи и переходя к ее более дифференцированным уровням. Согласно полученным данным, пребывание человека до 8 ч в условиях сниженного МП (кратность снижения в среднем составила $1018.8 \pm \pm 280$ раз по сравнению с Земным МП) не выявило достоверных клинических рисков в малой выборке ($n = 8$) практически здоровых добровольцев.

Несмотря на то, что кратковременное 8-часовое воздействие ГМУ не оказало влияния на организм человека на системном уровне, несомненный интерес вызывает появление утомления ЦНС в исследуемых условиях по сравнению с плацебо.

Стоит отметить, что модулирующее влияние парасимпатической нервной системы в большинстве рассмотренных случаях значимо снизилось по сравнению с контролем. Выявленные различия в величине дыхательного коэффициента при воздействии ГМУ требуют уточнения при проведении дальнейших исследований. В результате применения различных методов изучения сердечно-сосудистой системы в ГМУ получены противоречивые результаты. Их сопоставление и выводы по сравнительному анализу полученных данных будут опубликованы авторами соответствующего раздела в последующих публикациях.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института медико-биологических проблем РАН (Москва). Протокол № 514 от 4 июня 2019 г.

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

Финансирование работы. Экспериментальное исследование выполнено в рамках базовой тематики РАН 64.1.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Е.Ю. Берсеневу за предоставленные материалы для раздела «Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием методики холтеровского мониторинга».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Afshinnikoo E., Scott R.T., MacKay M.J. et al. Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration // Cell. 2020. V. 183. № 5. P. 1162.
2. Hassler D.M., Zeitlin C., Wimmer-Schweingruber R.F. et al. Mars' surface radiation environment measured with the Mars Science Laboratory's Curiosity rover // Science. 2014. V. 343. № 6169. P. 1244797.
3. Patel Z.S., Brunstetter T.J., Tarver W.J. et al. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars // NPJ Microgravity. 2020. V. 6. № 1. P. 33.
4. 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.

5. Vernice N.A., Meydan C., Afshinnekoo E., Mason C.E. Long-term spaceflight and the cardiovascular system // *Precis. Clin. Med.* 2020. V. 3. № 4. P. 284.
6. Panasyuk M.I., Spassky A.V., Trukhanov K.A. Hypo-Magnetic Problems of the Deep Space Missions // *J. Astrobiol. Outreach.* V. 2. № 3. <https://doi.org/10.4172/2332-2519.1000e106>
7. Рагульская М.В. Влияние вариаций солнечной активности на функционально здоровых людей. Автореф. ... канд. физ.-мат. наук. 01.03.03: М., 2005. 165 с.
8. Михайлова З.Д., Климкин П.Ф., Шаленкова М.А. и др. Оценка значимости уровня мелатонина и некоторых метеорологических и гелиогеофизических факторов у больных с острым коронарным синдромом // *Клиническая медицина.* 2017. Т. 95. № 10. С. 888.
9. Кравченко К.Л., Александрова Н.В., Язев С.А. Гелиофизические факторы и преступность в Иркутской области // *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле.* 2010. Т. 3. № 2. С. 103.
10. Кишинёв Д.А., Чернецов Н.С. Магниторецепторные системы у птиц: обзор современных исследований // *Журн. общей биологии.* 2014. Т. 75. № 2. С. 104.
11. Селезнев В.П., Селезнева Н.В. Навигационная бионика. М.: Машиностроение, 1987. 256 с.
12. Куранова М.Л., Павлов А.Е., Спивак И.М. и др. Воздействие гипомагнитного поля на живые системы // *Вестн. СПбГУ. Сер. 3. Биология.* 2010. № 4. С. 99.
13. Саримов Р.М., Бинги В.Н., Миляев В.А. Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека // *Биофизика.* 2008. Т. 53. № 5. С. 856.
14. Гурфинкель Ю.И., Васин А.Л., Матвеева Т.А., Сасонко М.Л. Оценка влияния гипомагнитных условий на капиллярный кровоток, артериальное давление и частоту сердечных сокращений // *Авиакосм. и экол. мед.* 2014. Т. 48. № 2. С. 24. Gurfinkel Yu.I., Vasin A.L., Matveeva T.A., Sasonko M.L. [Evaluation of the hypomagnetic environment effects on capillary blood circulation, blood pressure and heart rate] // *Aviakosm. Ekol. Med.* 2014. V. 48. № 2. P. 24.
15. Васин А.Л., Шафиркин А.В., Груфинкель Ю.И. Влияние искусственного периодического геомагнитного поля миллигерцового диапазона на показатели variability сердечного ритма // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 6. С. 62. Vasin A.L., Shafirkin A.V., Gurfinkel Yu.I. [Effect of artificial alternating geomagnetic field in the millihertz range on the heart rate variability indices] // *Aviakosm. Ekol. Med.* 2019. V. 53. № 6. P. 62.
16. Culver B.H., Graham B.L., Coates A.L. et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report an official American Thoracic Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. V. 196. № 11. P. 1463.
17. Fullmer S., Benson-Davies S., Earthman C.P. et al. Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015. V. 115. № 9. P. 1417.
18. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* 1996. V. 93. № 5. P. 1043.
19. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии.* 2001. № 24. С. 65.
20. Луцицкая Е.С., Фунтова И.И., Tank J. и др. Измерение показателей, характеризующих раннее сосудистое старение с использованием осциллометрического метода в космическом полете // *Авиакосм. и экол. мед.* 2021. Т. 55. № 6. С. 23. Luchitskaya E.S., Funtova I.I., Tank J. et al. [Measuring indicators characterizing early vascular aging using the oscillometric method in space flight] // *Aviakosm. Ekol. Med.* 2021. V. 55. № 6. P. 23.
21. Weber T., Wassertheurer S., Hametner B. et al. Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage // *J. Hypertens.* 2015. V. 33. № 5. P. 1023.
22. Kerdo I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // *Acta Neuroveg.* 1966. V. 29. № 2. P. 250.
23. Gesche H., Grosskurth D., Kuchler G., Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 1. P. 309.
24. Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system // *J. Acoust. Soc. Am.* 1978. V. 64. № 5. P. 1386.
25. Brown A.M., Kemp D.T. Suppressibility of the 2f1–f2 stimulated acoustic emissions in gerbil and man // *Hear. Res.* 1984. V. 13. № 1. P. 29.
26. Gorga M.P., Neely S.T., Bergman B.M. et al. A comparison of transient-evoked and distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired subjects // *J. Acoust. Soc. Am.* 1993. V. 94. № 5. P. 2639.
27. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс информ, 2003. 264 с.
28. Schomer D.L., Lopes da Silva F.H. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 1205.
29. Демин А.В., Суворов А.В., Орлов О.И. Особенности гемодинамики здоровых мужчин в гипомагнитных условиях // *Авиакосм. и экол. мед.* 2021. Т. 55. № 2. С. 63. Demin A.V., Suvorov A.V., Orlov O.I. [Peculiarities of hemodynamics in healthy men under hypomagnetic conditions] // *Aviakosm. Ekol. Med.* 2021. V. 55. № 2. P. 63.
30. Beischer D.E. Biomagnetics // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1965. V. 134. № 1. P. 454.
31. Fu J.-P., Mo W.-Ch., Liu Y., He R.-Q. Decline of cell viability and mitochondrial activity in mouse skeletal muscle cell in a hypomagnetic field // *Bioelectromagnetics.* 2016. V. 37. № 4. P. 212.

Effect of Simulated Hypomagnetic Conditions on Some Physiological Parameters at 8-Hour Exposure. Experiment “Arfa–19”

V. Yu. Kukanov^{a,*}, A. L. Vasin^a, A. V. Demin^a, D. V. Schastlivtseva^a, Yu. A. Bubeev^a, A. V. Suvorov^{a,†}, J. A. Popova^a, E. S. Luchitskaya^a, A. R. Niiazov^a, A. V. Polyakov^a, S. O. Fedayay^a, V. V. Kirichenko^a, R. N. Zaripov^a, R. R. Gimadiev^b, A. G. Kochetov^{b,c}, E. E. Sigaleva^a, O. B. Pasekova^a, O. V. Popova^a, V. B. Rusanov^{a,**}, O. I. Orlov^a

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

^b*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia*

^c*Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia*

*E-mail: vk27031995@gmail.com

**E-mail: vasilyrusanov@gmail.com

The proposal is a complex experiment that had a design – a double-blind randomized placebo-controlled study. An effective measurement of the parameters of the human body was examined on 8 apparently healthy subjects during an exposure of 8 hours in altered magnetic conditions. The results of the experiment did not reveal significant risks for the functional state of the human body with a decrease in the multiplicity of about 1000 times.

Keywords: hypomagnetic conditions, cardiovascular system, higher nervous activity.

УДК 612.0171.1:616.839

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА РЕГУЛЯТОРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И У ДЕТЕЙ С ОСОБЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ

© 2023 г. О. В. Смирнова¹ *, Е. С. Овчаренко¹, Э. В. Каспаров¹, В. В. Фефелова¹

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»,
Красноярск, Россия

*E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Поступила в редакцию 24.05.2022 г.

После доработки 06.06.2022 г.

Принята к публикации 24.06.2022 г.

Целью данного исследования было изучить особенности содержания биогенных моноаминов (катехоламины и серотонин) и метаболических параметров (активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и кислой фосфатазы – КФ) лимфоцитов у детей в норме и у детей с особыми возможностями здоровья (ОВЗ) в зависимости от типа вегетативной регуляции. В обследовании принимали участие 168 детей младшего школьного возраста. Из них 114 относительно здоровых детей и 54 ребенка с нарушением интеллектуального развития (легкая (F70) и умеренная (F71) степень умственной отсталости). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В обеих исследованных группах зафиксировано увеличение параметров СДГ и катехоламинов от ваготонического к гиперсимпатикотоническому типу исходного вегетативного тонуса. Также в группе детей с ОВЗ установлено снижение активности КФ по мере увеличения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). В целом у здоровых детей на фоне преобладающего эйтонического типа вегетативной регуляции, фиксируются оптимальные регуляторно-метаболические параметры клетки, что определяет достаточные адаптационно-приспособительные реакции в данной группе. В группе детей с ОВЗ доминирующая активность симпатического отдела ВНС, проявляется на клеточном уровне гиперкатехоламинемий, сниженным содержанием серотонина и активности КФ.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, особые возможности здоровья, младшие школьники, биогенные моноамины, метаболизм лимфоцитов.

DOI: 10.31857/S0131164622600434, EDN: GBPOYW

Вегетативная нервная система (ВНС) является одной из важнейших систем организма, обеспечивающей взаимодействие органов и тканей между собой [1]. Парасимпатический отдел ВНС контролирует оптимальное функционирование организма в состоянии относительного покоя, обеспечивая гомеостатические реакции. Тогда как симпатическое звено ВНС реализует адаптационно-приспособительные реакции к внутренним и внешним стимулам [2]. ВНС оказывает регуляторное влияние на системы органов, органы и клетки посредством специфических молекул, взаимодействующих с соответствующими клеточными рецепторами с последующим изменением метаболических параметров клеток.

В качестве клеточной модели при исследовании физиологических и патофизиологических процессов в организме нередко используются

лимфоциты, поскольку они присутствуют в кровеносном русле в достаточном количестве и являются биологически доступным материалом. Кроме того, лимфоциты имеют набор клеточных органоидов, обеспечивающих протекание метаболических реакций, соответствующих основным клеткам организма. При этом функции клеток (в том числе и лимфоцитов) зависят от активности ферментов, определяющих метаболические реакции, которые, в свою очередь, находятся под контролем моноаминергических систем, связанных с ВНС. По данным Е.В. Неудахина и др. [3] параметры метаболических процессов лимфоцитов достаточно информативно характеризуют адаптационные реакции в условиях стрессовых воздействий. В лимфоцитах выявлены рецепторы и транспортеры к основным регуляторным соединениям [4]. По мнению Т. Barkan et al. [5], лимфоциты явля-

ются оптимальной клеточной моделью. Структурная схожесть лимфоцитов и клеток центральной нервной системы (ЦНС) обеспечила широкое распространение лимфоцитов в качестве периферического “зеркала” клеток ЦНС [6]. В настоящее время лимфоциты активно используются для диагностики оценки тяжести заболевания и клинической эффективности терапии при таких заболеваниях как депрессия, болезнь Альцгеймера, шизофрения [7].

Среди физиологических и гигиенических исследований значительное внимание уделяется изучению адаптационных возможностей школьников. Учитывая ведущую роль ВНС в реализации адаптационно-приспособительных реакций организма, понимание механизмов регуляторного влияния ВНС на органы и клетки может способствовать раннему выявлению донологических состояний, связанных с функциональным напряжением регуляторных систем, и проведению своевременных коррекционных мероприятий. Особенно важно учитывать адаптационные возможности школьников с особыми возможностями здоровья (ОВЗ), в том числе связанными с нарушением интеллектуального развития.

Цель исследования – изучить особенности содержания биогенных моноаминов (катехоламины и серотонин) и метаболических параметров (активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и кислой фосфатазы – КФ) лимфоцитов у детей в норме и у детей с ОВЗ в зависимости от типа вегетативной регуляции.

МЕТОДИКА

Обследовали 168 детей младшего школьного возраста. Из них 114 относительно здоровых детей (I–II группа здоровья) (средний возраст 9 ± 1.2 года) и 54 ребенка с ОВЗ, связанными с нарушением интеллектуального развития (легкая (F70) и умеренная (F71) степень умственной отсталости), средний возраст 9.1 ± 1.2 года). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование проводили в медицинских кабинетах школ г. Красноярск. Определение активности метаболических ферментов лимфоцитов (СДГ, КФ) и содержания биогенных моноаминов (катехоламины и серотонин) проводили на базе Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС, г. Красноярск).

Анализ вегетативной регуляции проводили по параметрам variability сердечного ритма, записанным программно-техническим комплексом “*ORTO Valeo*” (НПП “Живые системы”, Россия). По параметрам вариационной пульсометрии рассчитывали индекс-напряжения (ИН), на основании которого определяли исходный вегетативный тонус для каждого ребенка (ваготония

(ВТ) при $ИН < 30$ усл. ед., эйтония (ЭТ) при $ИН$ от 31 до 90 усл. ед., симпатикотония (СТ) при $ИН$ от 91 до 160 усл. ед., и гиперсимпатикотония (ГСТ) при $ИН > 161$ усл. ед.) [8].

Активность СДГ в лимфоцитах определяли цитохимическим методом [9], основанным на реакции взаимодействия фермента СДГ с субстратом (сукцинат) в присутствии п-нитротетразолия фиолетового с образованием нерастворимых гранул. Активность СДГ определяли как среднее число гранул в одной клетке, при подсчете 30 лимфоцитов под масляной иммерсией при увеличении 10×90 .

Активность КФ в лимфоцитах оценивали методом *A.F. Goldberg, T. Barka* [10]. Подготовленные согласно методике мазки, инкубировали в среде с использованием нафталя As-E-фосфата. Активность фермента оценивали по интенсивности розового окрашивания в единицах *Kaplow*.

Содержание серотонина и катехоламинов в лимфоцитах крови определяли люминесцентно-гистохимическим методом по *H. Yokoo et al.* (1982) в модификации В.П. Новицкой (2000) [11]. Данный метод основан на реакции взаимодействия серотонина и катехоламинов с формальдегидными парами, с образованием люминесцирующего комплекса, дающего зеленую флуоресценцию. Подготовленные мазки исследовали при помощи флуоресцентного микроскопа “ЛЮМАМ-ИЗ” с насадкой “ФМЭЛ-1” (напряжение 700 В, сопротивление 5×10^{-6} Ом). Сигнал выводили на цифровой вольтметр, эталонный фон измеряли на стандартном стекле-мишени. В каждой мазке измеряли флуоресценцию 15 клеток, вычисляли усредненное значение и вычитали усредненное значение фонового свечения, снимаемого в 3-х точках мазка. Полученный на вольтметре сигнал флуоресценции в мкВ выражали в условных единицах.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ *STATISTICA 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае, когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство дисперсий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики – критерия Ньюмена–Кейлса. При распределении, отличном от нормального, и несоблюдении межгруппового равенства дисперсий использовали методы непараметрической статистики – критерий Краскела–Уоллиса и *U*-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (*Me*) и перцентилей (25 и 75). Для качественных признаков сравнение групп осуществляли с использованием частотного метода

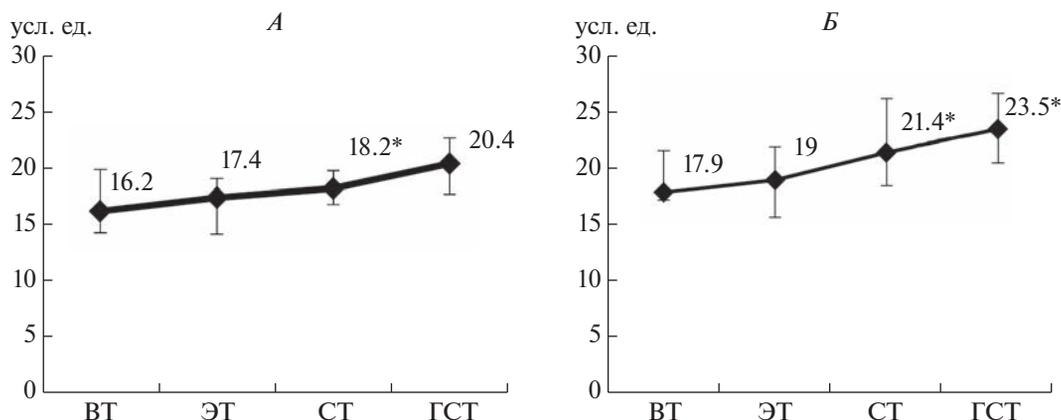


Рис. 1. Содержание катехоламинов в лимфоцитах крови в зависимости от исходного вегетативного тонуса у здоровых детей (А) и у детей с особыми возможностями здоровья (ОВЗ) (Б) младшего школьного возраста. ВТ – ваготония, ЭТ – эйтония, СТ – симпатикотония, ГСТ – гиперсимпатикотония. * – статистическая значимость различий относительно ваготонии ($p = 0.001$). Данные представлены в виде $Me, P25-P75$.

(χ -квадрат). Различия оценивали как статистически значимые при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей работе, опубликованной ранее, были представлены данные распределения исследуемых детей младшего школьного возраста по типам исходного вегетативного тонуса (ИВТ) [12]. Было выявлено, что в группе здоровых детей преобладает эйтонический тип ИВТ (47%, $p < 0.05$) (ваготонический тип – 13%, симпатикотонический – 21%, гиперсимпатикотонический – 19%), тогда как в группе детей с ОВЗ в 50% доминирует симпатический отдел вегетативной регуляции (симпатикотонический тип ИВТ – 33%, гиперсимпатикотонический – 24%, эйтонический тип – 26%, ваготонический – 18%).

В данной работе была поставлена задача – оценить особенности влияния ВНС на клеточном уровне (на примере лимфоцитов). Для этого исследовалось содержание регуляторных медиаторов, связанных с деятельностью ВНС (катехоламины и серотонин), а также активность ферментов, характеризующих метаболические параметры лимфоцитов, на которые способна влиять ВНС.

При анализе содержания катехоламинов (КА) в лимфоцитах крови в зависимости от типа исходного вегетативного тонуса в группе здоровых детей было выявлено, что содержание данных моноаминов зависит от преобладающей активности одного из звеньев ВНС (рис. 1, А). Так минимальные значения содержания катехоламинов зафиксированы при ваготонии. При увеличении влияния симпатического отдела ВНС показатели содержания катехоламинов пропорционально увеличиваются, достигая максимальных значений при гиперсимпатикотонии ($H (n = 114) = 26.186$

($p = 0.001$)). Аналогичные закономерности выявлены в группе детей с ОВЗ – нарастание показателя содержания катехоламинов от ваготонии к гиперсимпатикотонии ($H (n = 54) = 21.157$ ($p = 0.001$)) (рис. 1, Б). Выявленные особенности содержания катехоламинов в обеих исследуемых нами группах детей младшего школьного возраста вполне обоснованы, учитывая медиаторную функцию катехоламинов для симпатического отдела ВНС [13, 14]. При сравнении детей двух групп установлено, что содержание катехоламинов в группе детей с ОВЗ статистически значимо выше при симпатическом ($p = 0.027$) и гиперсимпатикотоническом ($p = 0.018$) типах исходного вегетативного тонуса по сравнению со здоровыми детьми.

При анализе метаболических характеристик у здоровых детей младшего школьного возраста было зафиксировано, что активность митохондриального фермента СДГ также зависит от типа исходного вегетативного тонуса. Самые низкие значения активности СДГ выявлены при ваготонии, самые высокие – при гиперсимпатикотонии ($H (n = 114) = 16.764$ ($p = 0.002$)) (рис. 2, А). У детей с ОВЗ активность СДГ также зависит от выраженности симпатического отдела ВНС – минимальные значения фиксируются при ваготонии, максимальные – при гиперсимпатикотонии ($H (n = 54) = 20.538$ ($p = 0.002$)) (рис. 2, Б). При анализе данного фермента в исследуемых группах выявлено, что активность СДГ в группе детей с ОВЗ статистически значимо снижена при эйтоническом типе исходного вегетативного тонуса ($p = 0.044$) по сравнению со здоровыми детьми.

В группе детей с ОВЗ нами также были выявлены особенности активности КФ в зависимости от характера вегетативной регуляции. Максимальные значения лизосомального фермента фикси-

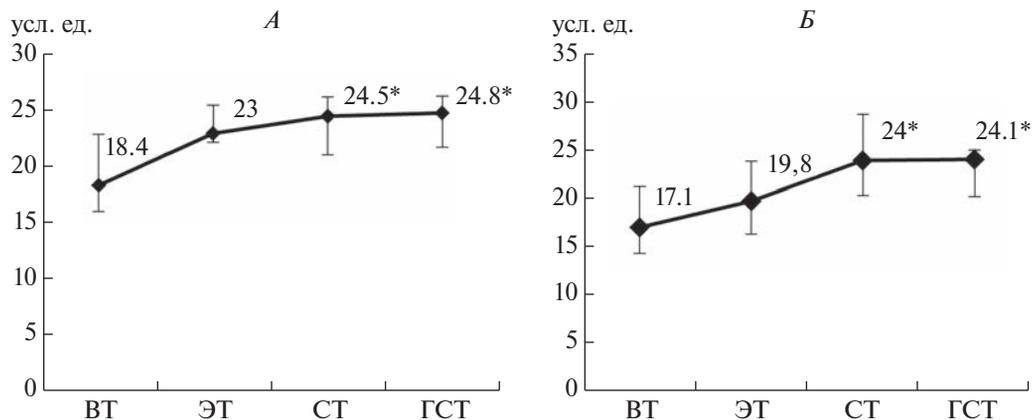


Рис. 2. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови в зависимости от исходного вегетативного тонуса у здоровых детей (А) и у детей с особыми возможностями здоровья (ОВЗ) (Б) младшего школьного возраста.
* – статистическая значимость различий относительно ваготонии ($p = 0.002$). Остальные обозначения см. рис. 1.

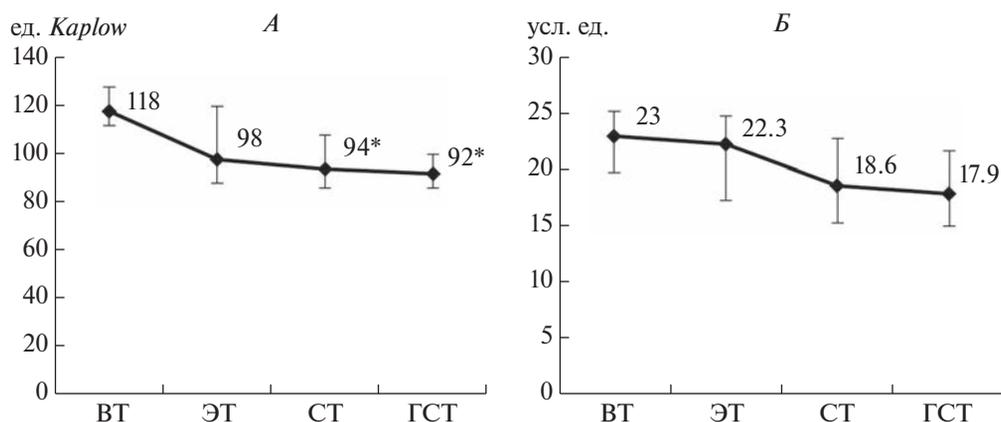


Рис. 3. Активность кислой фосфатазы (КФ) (А) и содержание серотонина (Б) в лимфоцитах крови в зависимости от исходного вегетативного тонуса в группе детей с особыми возможностями здоровья (ОВЗ).
* – статистическая значимость различий относительно ваготонии ($p = 0.0002$). Остальные обозначения см. рис. 1.

руется при ваготонии, тогда как самые низкие значения выявлены при гиперсимпатикотонии ($H (n = 54) = 27.237 (p = 0.0002)$) (рис. 3, А). При сравнении детей двух групп по показателю КФ установлено, что активность данного фермента у детей с ОВЗ статистически значимо снижена при эйтоническом ($p = 0.037$), симпатическом ($p = 0.026$) и гиперсимпатикотоническом ($p = 0.0006$) типах исходного вегетативного тонуса по сравнению со здоровыми детьми (активность КФ в группе здоровых детей при ЭТ – 122 ед. *Kaplow*, СТ – 115 ед. *Kaplow*, ГСТ – 122 ед. *Kaplow*). По показателю содержания серотонина в лимфоцитах крови нами не установлено значимых отличий, однако можно отметить тенденцию ($H (n = 54) = 6.88 (p = 0.083)$) снижения значений данного параметра от ваготонии к гиперсимпатикотонии в группе детей с ОВЗ (рис. 3, Б). Также выявлено, что показатели данного моноамина в

группе детей с ОВЗ статистически значимо снижены вне зависимости от типа исходного вегетативного тонуса ($p < 0.05$) относительно группы здоровых детей (содержания серотонина в группе здоровых детей при ВТ – 36.4 усл. ед., ЭТ – 36.4 усл. ед., СТ – 36.4 усл. ед., ГСТ – 36.8 усл. ед.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вегетативная нервная система является уникальной физиологической системой организма, регулирующей практически все органы и ткани, а также обеспечивающей поддержание гомеостаза и перестройку метаболических процессов для реализации компенсаторно-приспособительных механизмов при действии различных стрессовых факторов. Вегетативная дисфункция является признаком многих патологических состояний, в том числе психоневрологических заболеваний и

расстройств [15]. Выявленное нами преобладание симпатической направленности вегетативной регуляции у детей с ОВЗ, связанными с интеллектуальными нарушениями, свидетельствует о незрелости регуляторных механизмов и, как следствие, о сниженных адаптационно-приспособительных возможностях организма детей данной группы. Изменение регуляторной деятельности ВНС проявляется на всех структурно-функциональных уровнях организации детского организма – от органного до клеточного [16].

На уровне клетки вегетативное влияние осуществляется с помощью регуляторных молекул, одними из основных являются катехоламины [13, 14]. Катехоламины представляют собой группу соединений (адреналин, норадреналин, дофамин), относящихся к биогенным моноаминам и синтезируемых из аминокислоты тирозина [17]. Катехоламины как медиаторы симпатического отдела ВНС обеспечивают быстрые реакции организма на изменяющиеся условия. Регулируя деятельность сердечно-сосудистой системы катехоламины способствуют увеличению частоты сердечных сокращений и артериального давления, ударного объема крови, системного сосудистого сопротивления, улучшению проведения возбуждения в миокарде, ускорению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов за счет изменения кальциевого тока, сужению сосудов [18]. В то же время избыточное влияние катехоламинов вследствие хронической симпатической активации сопровождается структурно-функциональными изменениями миокарда (в том числе за счет перегрузки кардиоцитов кальцием, митохондриальной дисфункции и развития окислительного стресса), что провоцирует развитие сердечной недостаточности и является фактором преждевременной смерти [18, 19].

Полученные нами результаты соответствуют представлениям о медиаторной роли катехоламинов для симпатического отдела ВНС. При ваготоническом типе исходного вегетативного тонуса зафиксировано самое низкое содержание катехоламинов. При симпатическом и гиперсимпатикотоническом типах ИВТ содержание катехоламинов статистически значимо выше относительно ваготонического типа ИВТ, и в группе детей с ОВЗ, и группе здоровых детей. Аналогичные результаты были получены в ряде исследований [20, 21]. Детей с высокой активностью симпатического отдела ВНС (симпатический и гиперсимпатикотонический исходный тонус) и, соответственно, высоким уровнем катехоламинов, можно отнести к группе риска, которая требует повышенного внимания и проведения своевременных коррекционных мероприятий.

Серотонин также относится к биогенным моноаминам, синтезируется из незаменимой ами-

нокислоты триптофана и выполняет широкий спектр функций в организме, регулируя функционирование практически всех систем (выделительная, когнитивные функции, цикл сна/бодрствования и др.) [22]. В частности, серотонин регулирует вазотонус, повышает проницаемость сосудистой стенки, способствует развитию положительного инотропного эффекта в миокарде предсердий, взаимодействие с 5-НТ1А-рецепторами способствует развитию брадикардии. Также выявлен опосредованный эффект серотонина на сердечно-сосудистую систему, посредством регуляции высвобождения норадреналина [23]. По данным ряда авторов серотонин относят к стресс-лимитирующим системам [24, 25], что, может быть, связано с контролем серотонином эффективности работы других транснамиттеров. Так установлено, что при дефиците серотонина наблюдается усиление эффектов адренергической системы [26]. Кроме того, серотонин способен активировать ГАМК-ергическую систему, тем самым ограничивая стрессовые реакции и предотвращая повреждение внутренних систем организма под действием стрессовых факторов [27].

В ходе нашего исследования не были выявлены достоверные различия по содержанию серотонина в зависимости преобладающей активности звеньев ВНС. Однако в группе детей с ОВЗ зафиксирована выраженная тенденция ($0.1 < p > 0.05$): самое высокое содержание серотонина фиксируется при ваготоническом типе исходного вегетативного тонуса, по мере усиления активности симпатического отдела ВНС содержание серотонина снижается. Наши данные не противоречат имеющимся в литературе работам. По данным *C.M. Hildreth et al.* [28], деятельность серотонина связана с парасимпатическим отделом ВНС. В экспериментальных исследованиях было установлено, что при блокаде функции *SERT* (специфического переносчика серотонина) усиливается симпатическая реакция на стресс [26]. В ряде работ фиксируется низкое содержание серотонина и триптофана на фоне снижения активности парасимпатического отдела ВНС [29, 30].

Биогенные моноамины связываются со специфическими рецепторами на поверхности клетки и посредством активации вторичных мессенджеров изменяют направленность метаболических процессов [18, 22], и, в первую очередь, регулируют энергетический статус клеток.

СДГ является ключевым ферментом синтеза энергии (АТФ) в митохондриях [3, 31, 32], состоит из четырех субъединиц (SDHA, SDHB, SDHC и SDHD). Уникальность данного фермента заключается в объединении цикла трикарбоновых кислот и электрон-транспортной цепи митохондрий, за счет формирования “якорной площадки” на внутренней мембране митохондрий субъ-

единицами SDHC и SDHD [33]. Считается, что нарушение активности СДГ способствует митохондриальной дисфункции, нарушению синтеза АТФ и энергетического гомеостаза клетки [34], что способствует формированию различных патологических состояний [32]. В литературе имеются данные о связи ВНС и энергетического состояния клетки [35, 36].

По результатам нашего исследования в группе детей с ОВЗ и в группе здоровых детей активность СДГ зависит от активности симпатического отдела ВНС: самые низкие показатели СДГ установлены при ваготонии, при симпатикотонии и гиперсимпатикотонии выявлены статистически значимо высокие показатели СДГ относительно ваготонии. Выявленная высокая активность СДГ при преобладающем тоне симпатического отдела ВНС может определяться высоким содержанием катехоламинов, на фоне сниженного содержания серотонина. По данным *N. Fedotcheva et al.* [37] катехоламины обладают стимулирующим влиянием на СДГ, в то время как серотонин проявляет подавляющее действие на активность СДГ. По мнению Н.В. Хундеряковой и др. [36] СДГ является непосредственной мишенью для катехоламинов.

Стоит отметить, что активированное состояние фермента СДГ при симпатическом и гиперсимпатикотоническом типах исходного вегетативного тонуса характеризует высокую продукцию энергетических субстратов в состоянии покоя, что при длительном симпатическом доминировании может способствовать истощению энергетических ресурсов организма и снизить адаптационные возможности при действии стрессовых факторов. Таким образом, активность СДГ можно рассматривать как маркер напряжения адаптационных механизмов [35].

В то же время высокая активность СДГ свидетельствует о высокой продукции активных форм кислорода [38], которые, в свою очередь, являются одним из факторов повреждения и гибели клеток [39].

Еще одним важным маркером метаболических процессов в клетке признана КФ [40]. КФ является лизосомальным ферментом и характеризует катаболическую направленность метаболических реакций [3]. Данный фермент катализирует распад фосфорных моноэфиров с отделением фосфатных групп в кислой среде и участвует в различных физиологических процессах (фагоцитоз, иммунные реакции, формирование воспалительных реакций, старение клеток и др.) [41, 42].

В доступной нам литературы нет данных о связи активности КФ и функционировании ВНС. Однако полученные нами результаты свидетельствуют о явном наличии такой взаимосвязи — снижение активности данного фермента по мере

снижения активности симпатического отдела ВНС в группе детей с ОВЗ. При этом диаметрально противоположные показатели активности КФ и СДГ, в зависимости от преобладающей активности звеньев ВНС, свидетельствуют о переключении метаболических реакций в соответствии с нуждами организма.

Стоит отметить, что у здоровых детей и детей с ОВЗ, связанными с нарушением интеллектуального развития, установлены одинаковые закономерности распределения регуляторно-метаболических параметров лимфоцитов в зависимости от доминирующего типа вегетативной регуляции, что может свидетельствовать об общепатологических особенностях регуляторного влияния ВНС на клеточном уровне в норме и при отклонении в развитии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным исследования у здоровых детей превалирует эйтонический тип вегетативной регуляции, ассоциированный с оптимальным содержанием биогенных моноаминов (катехоламинов и серотонина), и активностью ферментов, определяющих метаболические процессы в клетке. Все это определяет достаточные адаптационно-приспособительные реакции в данной группе детей. В группе с ОВЗ доминирует активность симпатического отдела ВНС, характеризующегося смещением регуляторного влияния в сторону стресс-реализующих компонентов (гиперкатехоламинемия и низкое содержание серотонина) и нарушением метаболических процессов (снижение активности КФ). Высокое содержание катехоламинов в группе детей с ОВЗ является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а сниженное содержание серотонина может способствовать прогрессированию психологических и когнитивных нарушений. Низкая активность лизосомального фермента КФ свидетельствует о снижении процессов аутофагии в клетке, и, как следствие, о риске инфекционных заболеваний у детей с ОВЗ. Нарушение баланса регуляторных влияний на лимфоциты (в том числе на их метаболические реакции) требует медикаментозной коррекции для оптимизации адаптационно-приспособительных возможностей детей с ОВЗ.

Кроме того, исследуемые регуляторные и метаболические параметры лимфоцитов продемонстрировали свою информативность в качестве маркеров функциональной активности звеньев ВНС как у здоровых детей, так и у детей с ОВЗ, и могут использоваться как маркеры состояния вегетативной регуляции при разработке соответствующих референтных значений. Исследование состояния ВНС проводится с помощью функциональных методик (кардиоинтервалография, исследование

дермографизма, кожно-гальванической реакции), однако в ряде случаев их применение может быть затруднено. Выявление лабораторных маркеров деятельности ВНС может позволить оперативно фиксировать отклонения ее функционирования и представляется весьма перспективным.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского комитета медицинских проблем Севера (Красноярск).

Информированное согласие. Родители или законные представители исследуемых детей подписали добровольное письменное информированное согласие после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств, выделяемых для выполнения государственного задания.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rudd K.L., Yates T.M. The implications of sympathetic and parasympathetic regulatory coordination for understanding child adjustment // *Dev. Psychobiol.* 2018. V. 60. № 8. P. 1023.
- Mulkey S.B., du Plessis A.J. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome // *Pediatr. Res.* 2019. V. 85. № 2. P. 120.
- Неудахин Е.В., Морено И.Г. К вопросу патогенеза атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей // *Русский медицинский журн.* 2018. № 9. P. 62.
Neudakhin E.V., Moreno I.G. [Revisiting the pathogenesis of atherosclerosis and correction of atherogenic disorders in children] // *Russian Medical J.* 2018. № 9. P. 62.
- Peña S., Baccichet E., Urbina M. et al. Effect of mirtazapine treatment on serotonin transporter in blood peripheral lymphocytes of major depression patients // *Int. Immunopharmacol.* 2005. V. 5. № 6. P. 1069.
- Barkan T., Peled A., Modai I. et al. Serotonin transporter characteristics in lymphocytes and platelets of male aggressive schizophrenia patients compared to non-aggressive schizophrenia patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006. V. 16. № 8. P. 572.
- Marazziti D., Landi P., Baroni S. et al. The role of platelet/lymphocyte serotonin transporter in depression and beyond // *Curr. Drug Targets.* 2013. V. 14. № 5. P. 522.
- Romay-Tallon R., Rivera-Baltanas T., Allen J. et al. Comparative study of two protocols for quantitative image-analysis of serotonin transporter clustering in lymphocytes, a putative biomarker of therapeutic efficacy in major depression // *Biomark. Res.* 2017. V. 5. P. 27.
- Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
Baevsky R.M., Kirillov O.I., Kletskin S.Z. [The mathematical analysis of changes of a cardiac rhythm at stress]. M.: Science, 1984. 221 p.
- Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1969. Т. 56. № 5. С. 85.
Narcissov R.P. [Application of n-nitrotetrazolium violet for quantitative cytochemistry dehydrogenases human lymphocytes] // *Arh. Anat. Gistol. Ehmbrjol.* 1969. V. 56. № 5. P. 85.
- Goldberg A.F., Barka T. Acid phosphatase activity in human blood cells // *Nature.* 1962. V. 195. № 3438. P. 297.
- Новицкая В.П. Модификация метода определения моноаминов в лейкоцитах на мазках периферической крови // *Клиническая и лабораторная диагностика.* 2000. № 1. С. 24.
Novitskaya V.P. [Modification of the method for determining monoamines in leukocytes on smears of peripheral blood] // *Klin. Lab. Diagn.* 2000. № 1. P. 24.
- Смирнова О.В., Овчаренко Е.С., Каспаров Э.В., Фелелова В.В. Параметры физического развития детей с особыми возможностями здоровья с различными типами исходного вегетативного тонуса // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2021. Т. 107. № 1. С. 85.
Smirnova O.V., Ovcharenko E.S., Kasparov E.V., Fefelova V.V. Parameters of physical development of children with special health possibilities with various types of initial vegetative tonus // *Russ. J. Physiol.* 2021. V. 107. № 1. P. 85.
- Ince L.M., Weber J., Scheiermann C. Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 3143.
- Kohler-Dauner F., Roder E., Krause S. et al. Reduced caregiving quality measured during the strange situation procedure increases child's autonomic nervous system stress response // *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2019. V. 13. P. 41.
- Wehrwein E.A., Orer H.S., Barman S.M. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system // *Compr. Physiol.* 2016. V. 6. № 3. P. 1239.
- Колодяжная Т.А., Зайцева О.И., Зайцева Ж.Г., Игнатова И.А. Синдром вегетативной дисфункции у детей младшего школьного возраста: факторы риска и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов // *SJLSA.* 2021. Т. 13. № 4. С. 115.
Kolodyazhnaya T.A., Zaitzeva O.I., Zaitzeva Gh.G., Ignatova I.A. [Syndrome of autonomic dysfunction in children of young school age: risk factors and structural and functional state of erythrocyte membranes] // *SJLSA.* 2021. V. 13. № 4. P. 115.
- Elkhatib S.K., Case A.J. Autonomic regulation of T-lymphocytes: implications in cardiovascular disease // *Pharmacol. Res.* 2019. V. 146. P. 104292.

18. *Riessen R., Tschritter O., Janssens U., Haap M.* Catecholamine: Pro und Kontra // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2016. V. 111. № 1. P. 37.
19. *Dhalla N.S., Ganguly P.K., Bhullar S.K., Tappia P.S.* Role of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019. V. 97. № 9. P. 815.
20. *Шайхелисламова М.В., Ситдикова А.А., Ситдигов Ф.Г.* Взаимосвязь симпато-адреналовой системы, коры надпочечников и вегетативного тонуса у детей 7–9 летнего возраста // *Физиология человека.* 2008. Т. 34. № 2. С. 83.
Shayhelislamova M.V., Sitdikova A.A., Sitdikov F.G. Interrelation between the sympathoadrenal system, adrenal cortex and autonomic tone in seven-to nine-year-old children // *Human Physiology.* 2008. V. 34. № 2. P. 206.
21. *Sica E., De Bernardi F., Nosetti L. et al.* Catecholamines and children obstructive sleep apnea: a systematic review // *Sleep Med.* 2021. V. 87. P. 227.
22. *Kanova M., Kohout P.* Serotonin-its synthesis and roles in the healthy and the critically ill // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 9. P. 4837.
23. *Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Г.Н.* Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей // *Казанский медицинский журн.* 2015. Т. 96. № 4. P. 665.
Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Aflyatunova G.N. [The role of serotonergic system in cardiovascular diseases development in children] // *Kazan Medical J.* 2015. V. 96. № 4. P. 665.
24. *Гостюхина А.А., Самошина Т.А., Сайцев К.В. и др.* Адаптивные реакции крыс после световых десинхронозов и физического переутомления // *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. Т. 17. № 3. С. 22.
Gostyukhina A.A., Zamoshchina T.A., Zaitsev K.V. et al. [Adaptive reactions of rats after light desynchronization and physical overwork] // *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018. V. 17. № 3. P. 22.
25. *Carhart-Harris R.L., Nutt D.J.* Serotonin and brain function: a tale of two receptors // *J. Psychopharmacol.* 2017. V. 31. № 9. P. 1091.
26. *Brindley R.L., Bauer M.B., Walker L.A. et al.* Adrenal serotonin derives from accumulation by the antidepressant-sensitive serotonin transporter // *Pharmacol. Res.* 2019. V. 140. P. 56.
27. *Троицкий М.С., Токарев А.Р., Паньшина М.В.* Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2018. Т. 25. № 1. С. 61.
Troitsky M.S., Tokarev A.R., Panshina M.V. [Possibilities of non-medicine and medicinal therapies of alert disorders (literature review)] // *J. New Medical Technologies.* 2018. V. 25. № 1. P. 61.
28. *Hildreth C.M., Padley J.R., Pilowsky P.M., Goodchild A.K.* Impaired serotonergic regulation of heart rate may underlie reduced baroreflex sensitivity in an animal model of depression // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 1. P. 474.
29. *Chang W.H., Lee I.H., Chi M.H. et al.* Prefrontal cortex modulates the correlations between brain-derived neurotrophic factor level, serotonin, and the autonomic nervous system // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 2558.
30. *Lin S., Lee I.H., Tsai H. et al.* The association between plasma cholesterol and the effect of tryptophan depletion on heart rate variability // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2019. V. 35. № 7. P. 440.
31. *Settas N., Faucez F.R., Stratakis C.A.* Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency, carney triad and the epigenome // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018. V. 469. P. 107.
32. *Moosavi B., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F.* Genetic, epigenetic and biochemical regulation of succinate dehydrogenase function // *Biol. Chem.* 2020. V. 401. № 3. P. 319.
33. *Rasheed M., Tarjan G.* Succinate dehydrogenase complex: an updated review // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018. V. 142. № 12. P. 1564.
34. *Farshbaf M.J., Kiani-Esfahani A.* Succinate dehydrogenase: prospect for neurodegenerative diseases // *Mitochondrion.* 2018. V. 42. P. 77.
35. *Гурьева Е.Н., Морено И.Г., Неудахин Е.В. и др.* Вегетативный статус и состояние тканевого энергообмена у детей с метаболическим синдромом и первичной артериальной гипертензией // *Вопросы практической педиатрии.* 2012. Т. 7. № 2. С. 78.
Gur'eva E.N., Moreno I.G., Neudakhin E.V. et al. [The vegetative status and the state of tissue energy metabolism in children with metabolic syndrome and primary arterial hypertension] // *Clinical Practice in Pediatrics.* 2012. V. 7. № 2. P. 78.
36. *Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Захарченко А.В. и др.* Исследование цитобioхимическим методом сигнального действия янтарной кислоты на митохондрии // *Биологические мембраны.* 2012. Т. 29. № 6. С. 442.
Khunderyakova N.V., Zakharchenko M.V., Zakharchenko A.V. et al. [Signal action of succinate on mitochondria studied by cytochemical method] // *Biologicheskie Membrany.* 2012. V. 29. № 6. P. 442.
37. *Fedotcheva N., Leont'ev D., Kondrashova M.* Reciprocal effect of adrenaline and serotonin on oxidation of succinate and a-ketoglutarate in rat liver and brain homogenates // *Mitochondrion.* 2002. V. 1. № 6. P. 519.
38. *Manhas N., Duong Q.V., Lee P. et al.* Computationally modeling mammalian succinate dehydrogenase kinetics identifies the origins and primary determinants of ROS production // *J. Biol. Chem.* 2020. V. 295. № 45. P. 15262.
39. *Титко О.В.* Энергетический обмен в головном мозге при окислительном стрессе // *Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 5. Экономика. Социология. Биология.* 2019. Т. 9. № 1. С. 144.
Titko O.V. [Energy metabolism in the brain during oxidative stress] // *Vesnik of Yanka Kupala State University of Grodno. Series 5. Economics. Sociology. Biology.* 2019. V. 9. № 1. P. 144.
40. *Anand A., Srivastava P.K.* A molecular description of acid phosphatase // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2012. V. 167. № 8. P. 2174.
41. *Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И. и др.* Уровни маркерных лизосомальных гидролаз у мужчин различного возраста с ишемической бо-

- лезнью сердца через призму уровня половых стероидов // Атеросклероз. 2015. Т. 11. № 3. С. 42.
Tsygankova O.V., Bondareva Z.G., Ragino Yu.I. et al. [Levels of marker lysosomal hydrolases in men of different age with ischemic heart disease through levels of sex steroids] // Атеросклероз. 2015. V. 11. № 3. P. 42.
42. *Аминова Г.Г.* Определение активности кислой фосфатазы в нервной ткани // Морфология. 2016. Т. 150. № 6. С. 66.
Aminova G.G. Demonstration of acid phosphatase activity in nervous tissue // Neurosci. Behav Physiol. 2017. V. 47. № 8. P. 1015.

Features of the Influence of the Autonomic Nervous System on the Regulatory and Metabolic Parameters of Lymphocytes in Healthy Children and Children with Special Health Abilities

O. V. Smirnova^{a,*}, E. S. Ovcharenko^a, E. V. Kasparov^a, V. V. Fefelova^a

^a*Scientific Research Institute for Medical Problems of the North SD RAS, Krasnoyarsk, Russia*

**E-mail: ovsmirnova71@mail.ru*

The aim of the study was to study the content of biogenic monoamines (catecholamins and serotonin) and metabolic parameters (activities of succinate dehydrogenase and acid phosphatase) of lymphocytes in normal children and in children with special health abilities, depending on the type of autonomic regulation. The survey involved 168 children of primary school age, of these, 114 relatively healthy children and 54 children with intellectual disabilities (mild (F70) and moderate (F71) degree of mental retardation). The groups were comparable in terms of gender and age. In both studied groups, an increase in the parameters of succinate dehydrogenase and catecholamines from vagotonic to hypersympathicotonic types of the initial vegetative tone was recorded. Also, in the group of children with special health abilities, a decrease in the activity of acid phosphatase was found as the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system increased. In general, in healthy children, against the background of the prevailing eutonic type of autonomic regulation, the optimal regulatory and metabolic parameters of the cell are fixed, which determines sufficient adaptive responses in this group. In the group of children with disabilities, the dominant activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system manifests itself at the cellular level as hypercatecholaminemia, reduced levels of serotonin and acid phosphatase activity.

Keywords: autonomic regulation, special health abilities, primary schoolchildren, biogenic monoamines, lymphocyte metabolism.

УДК 602.68:57.083

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2023 г. М. А. Мягкова¹, С. Н. Петроченко¹ *, З. В. Боброва¹

¹ФГБУ Институт физиологически активных веществ РАН,
Московская обл., Черноголовка, Россия

*E-mail: dianark777@mail.ru

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.

После доработки 21.07.2022 г.

Принята к публикации 09.09.2022 г.

Разработка новых методов диагностики для прогнозирования, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной задачей. Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном определении специфических иммунологических и клинико-биохимических маркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В соответствии с установленным диагнозом обследованы три группы участников – всего 139 чел., включая контрольную. Первая – это пациенты с гипертонической болезнью, вторую составили больные с диагнозом гипертоническая и ишемическая болезнь сердца. Для указанных пациентов были сопоставлены традиционно применяемые в диагностической практике показатели крови и антителами к β -эндорфину, брадикинину, гистамину, дофамину, серотонину. Установлены отклонения на 38–65% в содержании антител к дофамину и серотонину для больных 1-й и 2-й группы по сравнению с контролем. Найдена корреляция иммунологических параметров с биохимическими и гематологическими показателями. Прямая зависимость найдена для уровня антител к дофамину и активности АСТ ($r = 0.4, p < 0.05$), к гистамину и уровню СОЭ ($r = 0.6, p < 0.05$). Таким образом, установлена практическая значимость представленных тестов для оценки нарушения иммунологического и биохимического гомеостаза организма пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Мониторинг дополнительных иммунологических показателей для оценки развития заболевания увеличивает степень прогноза тяжести патологии.

Ключевые слова: естественные антитела к β -эндорфину, брадикинину, гистамину, дофамину, серотонину, кардиологическая патология, иммуноферментный анализ.

DOI: 10.31857/S0131164622700187, **EDN:** GBSXDO

Серьезной проблемой мирового сообщества является распространенность сердечно-сосудистых патологий, приводящих к более тяжелым проявлениям заболевания, таких как ишемическая болезнь сердца и др. [1, 2]. Показано, что причиной возникновения сердечно-сосудистых заболеваний могут быть нейрогенные факторы, но их дальнейшее течение в большой степени зависит от состояния механизмов реактивности организма, его способности реализовать иммунологическую защиту [3, 4]. Развитие данной патологии сопровождается нарушением гомеостатического равновесия. Причем в его поддержание включено множество систем, разного уровня. Но в конечном итоге это проявляется в клинике заболевания в виде изменения функции иммунологических, биохимических и других параметров [5]. В связи с этим, для снижения распространения сердечно-сосудистых заболеваний их своевременной про-

филактики необходимо располагать маркерами прогноза, позволяющими выявлять на самых ранних этапах изменения в организме пациента. Решение такой задачи обеспечивается применением лабораторных методов гематологического, иммунологического и биохимического анализа [6]. С целью создания новых направлений ранней диагностики привлекательным является изучение функционирования гуморального звена иммунной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время установлен факт наличия в кровотоке здоровых людей иммунологических маркеров, естественных антител (e-At), участвующих в регуляции гомеостаза, способных специфически связываться с эндогенными молекулами, отвечающими за процессы метаболизма. Их содержание находится в прямой зависимости от уровня эндогенных мишеней. Установлено, что свойства иммунологических маркеров пре-

терпевают изменения в качественном и количественном отношении, на самых ранних стадиях возникновения заболевания [7–9]. В настоящее время уже разработана высокотехнологичная процедура иммуноферментного анализа (ИФА) е-Ат к эндогенным биомолекулам различной природы [10–12]. Использование метода в клинико-лабораторной практике позволяет создать прогностические тесты определения тяжести состояния больных и соответственно оценить эффективность терапии при различном течении заболевания [2, 6, 8]. Поэтому целесообразно использовать указанный подход для установления значимости влияния комплекса биохимических и иммунологических факторов на развитие сердечно-сосудистой патологии. В процессе исследования проводится сопоставление двух наиболее часто применяемых метода диагностики, прогноза течения заболевания, который включает определение гематологических и биохимических параметров крови, с иммунологическим анализом е-Ат к регуляторам гомеостаза у лиц, страдающих сердечными заболеваниями.

Целью работы являлось определение иммунологических маркеров, специфических антител к β -эндорфину, брадикинину, гистамину, дофамину, серотонину, в сравнении с гематологическими и биохимическими показателями крови сердечно-сосудистых больных.

МЕТОДИКА

Исследование выполняли на базе лечебного отделения кардиологии ГБУЗ “Городская больница № 1” г. Пензы. В работе участвовали 139 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст больных составил 55 ± 7.3 лет. Диагностику пациентов выполняли согласно Международному классификатору болезней (МКБ-10).

Для пациентов были выбраны следующие критерии включения в исследование. Первую группу составили больные с диагнозом гипертония. Ко второй относили больных с диагнозом гипертония и ишемическая болезнь сердца. Участники по возрасту были не старше 70 лет. Обязательным для установления вышеперечисленных заболеваний являлось наличие медицинской документации – это истории болезни, выписки, эпикризы, биохимические и клинические исследования.

В качестве критерия исключения были приняты: отказ пациента от участия в исследовании и возраст более 70 лет.

В соответствии с поставленной целью всех обследуемых (139 чел.) разделили на 3 группы пациентов, различающихся диагнозом.

В первую группу (1) вошли 45 чел. Их возраст составил 50 ± 7.3 лет, диагноз был поставлен гипертония.

Вторая группа (2) состояла из 53 чел. в возрасте 57 ± 8.5 лет с диагнозом гипертония и ишемическая болезнь сердца.

Группа контроля включала здоровых лиц с отсутствием проявлений клиники указанных заболеваний и состояла из 41 чел. в возрасте 38 ± 7.3 лет.

Образцы крови, указанных выше групп здоровых и больных людей, служили материалами для исследования, которое проводили в соответствии с намеченным графиком. Так, на первые сутки поступления для лечения у пациентов и лиц контрольной группы осуществляли забор образцов сыворотки крови для иммунологического анализа и изучения необходимого ряда клинико-биохимических параметров. Одновременно, для указанных групп, в образцах цельной крови, взятой в антикоагулянт, проводили анализ формулы периферической крови. Лейкоцитарную формулу крови рассчитывали в процентном количестве клеток, окрашенных по Гимзо-Романовскому. Выполненное исследование является унифицированным для практики клинико-диагностических лабораторий. Для биохимического и клинического анализа крови использовали способы, принятые в данной группе нозологии [13]. В крови их на первый день госпитализации определяли следующие биохимические показатели сыворотки крови: мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, холестерина, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинкиназа, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды, которые получали с использованием полуавтоматического биохимического анализатора “СНЕМ-7”.

Иммунохимический анализ проводили по разработанному ранее методам [11]. Определение е-Ат в сыворотке крови основан на взаимодействии антител к эндогенным биорегуляторам (β -эндорфину, серотонину, брадикинину, гистамину и дофамину), содержащихся в анализируемой пробе, с иммобилизованным на внутренней поверхности планшета антигеном указанного эндогенного биорегулятора. Образовавшийся комплекс антиген-антитело выявляют с помощью конъюгата антител против иммуноглобулинов человека, меченых пероксидазой из корня хрена. Учет результатов проводят по изменению окраски субстратно-хромогенной смеси. ИФА выполняли на полистирольных планшетах фирмы “Nunc” (Дания). Учет результатов осуществляли на спектрофотометре с вертикальным ходом луча фирмы “Thermo Fisher Scientific” (США) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением пакета программ SPSS 19.0 для научных исследований. Для оценки результатов выбрали значение величины средней арифметической (M), стандартной ошибки (m). Использовали при обработке данных критерии

Таблица 1. Содержание форменных элементов крови у больных исследуемых групп

№ группы больных	Эритроциты	Гемоглобин	СОЭ	Лимфоциты	Моноциты	Лейкоциты	Эозинофилы	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы
1-я – гипертония	$4.52 \times 10^{12} \pm 0.51$	141.44 ± 15.71	15.19 ± 2.03	34.53 ± 3.25	2.34 ± 0.30	$6.42 \times 10^9 \pm 0.79$	2.94 ± 0.31	1.87 ± 0.29	59.21 ± 6.52
2-я – гипертония с ишемией	$4.71^* \times 10^{12} \pm 0.46$	145.17 ± 16.21	$19.07 \pm 0.65^*$	33.21 ± 4.18	2.71 ± 0.24	$6.92^* \times 10^9 \pm 0.79$	2.88 ± 0.22	1.92 ± 0.21	$62.39^* \pm 7.37$
Референсные значения	$4-5.1 \times 10^{12}/л$	132–164 г/л	1–10 мм/ч	19–37	3–11	$4-8.8 \times 10^9/л$	0.5–5	1–6	56–66

Примечание: * – $p < 0.05$ относительно 2-й группы.

Пирсона, Стьюдента–Уэлча (t) и коэффициент корреляции Кендалла. Гипотезы принимали с достоверностью 95% ($p = 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние здоровья и тяжесть течения сердечно-сосудистого заболевания у обследованных пациентов оценивали, используя доступные и информативные показатели клинико-лабораторной диагностики. В соответствии с установленным диагнозом обследованы две группы пациентов. Это больные с диагнозом гипертония и гипертония в сочетании с ишемической болезнью сердца. Проведен анализ периферической крови по гематологическим и биохимическим показателям, в сравнении с исследованием специфических антител к эндогенным регуляторам (табл. 1).

Установили, что величины гематологических параметров для контрольной группы соответствуют унифицированным диапазонам нормальных величин (референсным значениям), принятым в практике клинико-биохимических лабораторий для здоровых лиц. По гематологическим показателям наблюдалось увеличение СОЭ в группах исследуемых больных с гипертонической и ишемической болезнью сердца. Все остальные показатели находились в границах референсных значений.

В сыворотке крови группы обследованных здоровых лиц не выявлено каких-либо отклонений для биохимических параметров, оценивающих функциональное состояние систем организма по сравнению с нормой.

При определении биохимических показателей для обследуемых пациентов первой и второй групп (табл. 2) обнаружено повышение креатинина на 10–15%, увеличение активности ферментов АСТ и АЛТ на 16 и 21% по отношению к кон-

трольной группе. Уровень ЛДГ в первой и второй группах превышал в 1.5 раза показатели в сравнении с контролем.

При анализе иммунологических параметров у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, установлено, что уровень е-Ат к исследуемым регуляторам был выше относительно аналогичных показателей для лиц контрольной группы (табл. 3). У больных 1-й группы с диагнозом гипертоническая болезнь уровень е-Ат к гистамину увеличен на 52%, к брадикинину превышение составило 31%, к дофамину – на 38%, а для серотонина показатель увеличен соответственно на 49% ($p < 0.05$). Повышение содержания е-Ат к β -эндорфину было не достоверным.

У больных 2-й группы с диагнозом гипертоническая и ишемическая болезнь сердца исследуемые показатели уровня е-Ат были значительно выше ко всем антигенам по сравнению с аналогичными показателями для больных 1-й группы. Установлено, что к β -эндорфину содержание антител повышено на 46%, к гистамину – на 62%, к брадикинину – на 36%, к дофамину – на 49%, к серотонину – на 65% ($p < 0.05$) (табл. 4).

Изучена взаимосвязь между гематологическими показателями крови и уровнем антител к эндогенным регуляторам для больных группы с диагнозом гипертонической и ишемической болезнью сердца. Пациенты данной группы имели наиболее высокие показатели е-Ат ко всем антигенам (табл. 3), достоверно отличающиеся от группы контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установление ранних изменений и выявление прогностических маркеров этого процесса является важным для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. При этом понимание молеку-

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови больных исследуемых групп

Показатели	Значение показателей ($M \pm m$) в группах		
	гипертония	гипертония и ишемия сердца	контроль
	$n = 45$ (1 группа)	$n = 53$ (2 группа)	$n = 41$ (3 группа)
Сахар (мкмоль/л)	5.39 ± 0.87	$6.18 \pm 0.35^*$	4.69 ± 0.07
Мочевина (ммоль/л)	5.12 ± 1.02	9.49 ± 0.41	4.17 ± 0.37
Креатинин (мкмоль/л)	$103.88 \pm 16.51^*$	$116.57 \pm 1.48^*$	84.67 ± 1.59
Билирубин (мкмоль/л)	13.49 ± 2.57	18.67 ± 0.68	16.89 ± 3.36
Холестерин (мкмоль/л)	$5.2 \pm 0.82^*$	$5.48 \pm 0.33^*$	4.5 ± 0.17
АСТ трансфераза (нмоль/с л)	25.3 ± 5.12	28.28 ± 0.74	16.5 ± 1.12
АЛТ трансфераза (нмоль/с л)	27.2 ± 4.28	23.59 ± 0.68	15.8 ± 1.27
Креатинфосфокиназа (Ед/л)	117.6 ± 22.81	134.37 ± 11.7	109 ± 11.6
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (Ед/л)	$367.5 \pm 57.21^*$	$376.21 \pm 19.58^*$	250 ± 3.9
Триглицериды	1.27 ± 0.22	1.38 ± 0.16	1.03 ± 0.1

Примечание: * – $p < 0.05$ по отношению к норме.

Таблица 3. Результаты иммунохимического анализа у больных исследуемых групп

Показатели	Значение показателей ($M \pm m$) в группах с		
	гипертонией	гипертонией и ишемией сердца	контроль
	$n = 45$ (1 группа)	$n = 53$ (2 группа)	$n = 41$ (3 группа)
е-Ат к серотонину	$0.79 \pm 0.15^*$	$0.85 \pm 0.18^*$	0.49 ± 0.08
е-Ат к гистамину	$0.79 \pm 0.16^*$	$0.85 \pm 0.27^*$	0.54 ± 0.07
е-Ат к дофамину	$0.75 \pm 0.18^*$	$0.79 \pm 0.21^*$	0.57 ± 0.10
е-Ат к β -эндорфину	0.53 ± 0.11	$0.72 \pm 0.17^*$	0.47 ± 0.09
е-Ат к брадикинину	$0.69 \pm 0.14^*$	$0.66 \pm 0.19^*$	0.53 ± 0.09

Примечание: * – $p < 0.05$ по отношению к норме.

лярных механизмов функционально-метаболических нарушений, происходящих в организме человека, помогает снизить риск осложнений различной этиологии [5, 6, 14]. Значительная роль в функционировании сердечно-сосудистой системы принадлежит биохимическим регуляторам гомеостаза [7, 15, 16], включая биогенные

амины (серотонин, гистамин), катехоламины (дофамин), нейропептиды (брадикинин, β -эндорфин) [15, 17, 18]. При взаимодействии с определенным рецептором они оказывают множество эффектов на организм человека, такие как регуляцию артериального давления, возбуждающее действие на гладкомышечные клетки сосудов,

Таблица 4. Корреляция между гематологическими показателями крови и уровнем антител к эндогенным регуляторам у больных 2-й группы

Показатели	Коэффициент корреляции (r) для е-Ат к		
	β -эндорфину	дофамину	гистамину
Эритроциты	$-0.426 p < 0.01$	$-0.363 p < 0.05$	–
Гемоглобин	$-0.405 p < 0.01$	$-0.361 p < 0.05$	–
СОЭ	–	–	$0.598 p < 0.01$

которые снабжают кровью кожу и слизистые оболочки, либо на микрососудистый эндотелий, приводя к повышенной проницаемости капилляров и целый ряд других. Установлено участие гуморальных факторов иммунитета в течение патологических процессов, которые сопровождаются изменением продукции е-Ат, способных специфически взаимодействовать с указанными выше молекулами-регуляторами [8, 12, 14]. При определении иммунологических показателей в группах обследованных больных установлено достоверное повышение уровня е-Ат к серотонину, гистамину, дофамину, брадикинину, β -эндорфину по сравнению с контролем (табл. 3). В значениях е-Ат, полученных при анализе, отмечается неоднородность. Для пациентов с диагнозом гипертоническая болезнь установлен более низкий в процентном соотношении уровень повышения показателей е-Ат, чем во второй группе больных, у которых в диагнозе присутствует отягощающий фактор ишемическая болезнь. Анализ е-Ат к перчисленным выше антигенам имеет диагностическую значимость для практического применения (табл. 3). Известно, что изменение параметров уровня е-Ат и концентрации самих антигенов, к которым и относятся указанные регуляторы, являются взаимосвязанными величинами [11, 12]. Соответственно, их одномоментное увеличение по отношению к контролю свидетельствует об участии этих систем в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. А различия в повышении уровня е-Ат для больных 1-й и 2-й групп показывает более глубокие изменения регуляторных систем для больных с диагнозом гипертоническая и ишемическая болезнь. У этих больных уже выражены симптомы стенокардии, атеросклеротического кардиосклероза.

С целью установления параметров для прогноза тяжести течения заболевания проведено сопоставление результатов анализа, включающих определение биохимических данных, гематологических параметров крови, и содержание антител к эндогенным регуляторам гомеостаза. Как было сказано выше, выявлены различия достоверного ($p < 0.05$) увеличения показателей е-Ат к эндогенным молекулам у больных 1-й и 2-й группы (табл. 3). Наряду с этим определены изменения показателей биохимического статуса крови. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина – на 16% ($p < 0.05$) и повышение активности АЛТ – на 15% ($p < 0.05$). Известно, что нагрузка физическая либо другая, увеличивает достоверно содержание креатинина [19, 20]. Вероятно, более высокие показатели креатинина могут быть связаны с перенапряжением мышечной ткани и не полным восстановлением, которая сопровождалась нагрузкой высокой интенсивности, будь то физической, психологической, др. У обследуемых больных 1-й группы наблюдали прямую за-

висимость показателя е-Ат к дофамину и уровня активности АСТ ($r = 0.350, p < 0.05$). Эндогенный регулятор дофамин характеризуется физиологическими свойствами адренергических веществ. Так, он участвует в стимуляции α -адренорецепторов, в результате чего повышается систолическое артериальное давление. А при его взаимодействии с β -адренорецепторами увеличивается сила сердечных сокращений. Можно предположить прогностическую роль данного показателя в развитии печеночной недостаточности и увеличение метаболических изменений в миокарде.

В соответствии с намеченным планом данного исследования, была изучена взаимосвязь между гематологическими показателями крови и уровнем антител к эндогенным регуляторам. У больных 2-й группы с гипертонической и ишемической болезнью сердца с наиболее высоким показателем е-Ат ко всем антигенам (табл. 3). Так, в результате установлена обратная зависимость количества эритроцитов с уровнем е-Ат к эндорфину и ($r = -0.426, p < 0.01$). Для концентрации гемоглобина коэффициент корреляции в этом случае соответствовал ($r = -0.405, p < 0.01$). Выявлена зависимость количества эритроцитов ($r = -0.363, p < 0.05$) и гемоглобина ($r = -0.361, p < 0.05$) для уровня естественных антител к дофамину. Эти данные позволяют предположить о возможном нарастании силы сердечных сокращений. Прямая корреляционная зависимость рассчитана между уровнем СОЭ и содержанием е-Ат к гистамину ($r = 0.598, p < 0.01$). Этот факт может показывать срабатывание защитной функции при наличии воспалительного процесса внутри организма больного.

Результаты исследования демонстрируют высокую степень достоверности ($p < 0.05$) взаимосвязи иммунологических показателей, выражающихся в содержании антител к эндогенным регуляторам, и данных клинико-биохимического анализа. Поэтому измерение иммунологических параметров может стать ценным дополнением при мониторинге больных с сердечно-сосудистыми нарушениями для определения направления течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из полученных данных исследования, можно говорить о расширении статуса клинико-биохимического анализа крови с включением дополнительных, иммунологических показателей. Прогноз в диагностике тяжести состояния у сердечно-сосудистых больных значительно повышается при использовании нового подхода определения нарушений в регуляции иммунологического и биохимического гомеостатического равновесия организма. Что является важным для практического применения в

лечебных учреждениях новых методов современной клинической иммунологии и биохимии.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института физиологически активных веществ РАН (Черноголовка).

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

Финансирование работ. Работа выполнена в соответствии с исследованием, согласно Госрегистрации № 01200952666.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, д. б. н. Н.Ю. Келину за помощь при подготовке статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бойцов С.А., Андреев Е.М., Самородская И.В.* Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США // Кардиология. 2017. Т. 57. № 1. С. 5.
2. *Сайгилов Р.Т., Чулок А.А.* Сердечнососудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70. № 3. С. 286.
3. *Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г.* Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010. С. 288.
4. *Иорданская Ф.А.* Нарушения показателей "срочной" адаптации в процессе напряженной тренировочной работы высококвалифицированных спортсменов и средства квалифицированных спортсменов и средства их профилактики // Вестник спортивной науки. 2018. № 3. С. 35.
5. *Никулина Н.Н.* Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда // Кардиология. 2016. Т. 56. № 9. С. 60.
6. *Орлов О.И., Переведенцев О.В., Мамонова Е.Ю., Леванов В.М.* Метод автоматизированного комплексного анализа состояния здоровья и медицинского обеспечения в экстремальных условиях производственной деятельности // Авиакосмич. и экологич. мед. 2017. Т. 51. № 4. С. 39.
7. *Спаский А.А., Мягкова М.А., Левашова А.И. и др.* Методология комплексной оценки адапционно-
- го потенциала спортсмена к нагрузке // Спортивная медицина: наука и практика. 2019. № 3. С. 49.
8. *Madi A., Hecht I., Bransburg-Zabary S.* Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. V. 106. № 34. P. 14484.
9. *Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A. et al.* Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes // J. Strength Cond. Res. 2017. V. 31. № 10. P. 2920.
10. *Blume K., Körber N., Hoffmann D., Wolfarth B.* Training Load, Immune Status, and Clinical Outcomes in Young Athletes: A Controlled, Prospective, Longitudinal Study // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 120.
11. *Мягкова М.А., Петроченко С.Н., Морозова В.С.* Определение антител к эндогенным биорегуляторам для диагностики функционального состояния организма // Известия АН. Серия химическая. 2018. № 4. С. 762.
12. *Мягкова М.А., Морозова В.С.* Естественных антитела и их физиологические функции // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2014. № 3. С. 75.
13. *Назаренко Г.И., Кишкун А.А.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Практическое руководство. М.: Медицина, 2007. С. 544.
14. *Martínez-Silván D., Díaz-Ocejo J., Murray A.* Predictive Indicators of Overuse Injuries in Adolescent Endurance Athletes // Int. J. Sports Physiol. Perform. 2017. V. 12. Suppl. 2. P. S2153.
15. *Hegadoren K.M., O'Donnell T., Lanius R. et al.* The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression // Neuropeptides. 2009. V. 43. № 5. P. 341.
16. *Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Кукушкин М.Л.* Влияние антител к норадреналину на развитие невропатической боли // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 2016. Т. 162. № 12. С. 678.
17. *Toll L., Bruchas M.R., Calo' G. et al.* Nociceptin Orphanin FQ Receptor Structure, Signaling, Ligands, Functions, and Interactions with Opioid Systems // Pharmacol. Rev. 2016. V. 68. № 2. P. 419.
18. *Zuo L.-J., Yu Sh.-Y., Hu Y. et al.* Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: relevant to mental fatigue of Parkinson disease // Sci. Rep. 2016. V. 6. № 1. P. 19.
19. *Nieto-Alamilla G., Márquez-Gómez R., García-Gálvez A.-M. et al.* The Histamine H3 Receptor: Structure, Pharmacology and Function // Mol. Pharmacol. 2016. V. 90. № 5. P. 649.
20. *Бутова О.А., Масалов С.В.* Адаптация к физическим нагрузкам: анаэробный метаболизм мышечной ткани // Биология. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. № 1. С. 123.

Comparative Determination of Immuno-Biochemical Indicators in Patients with Cardiovascular Diseases

M. A. Myagkova^a, S. N. Petrochenko^{a, *}, Z. V. Bobrova^a

^a*Institute of Physiologically Active Substances of the RAS, Moscow Region, Chernogolovka, Russia*

**E-mail: dianark777@mail.ru*

The development of new diagnostic methods for the prediction, treatment and prevention of cardiovascular diseases is an urgent task. The purpose of this study was to compare specific immunological and clinical-biochemical markers in patients with cardiovascular diseases. In accordance with the established diagnosis, three groups of participants were examined – a total of 139 people, including the control group. The first group was patients with hypertension, the second group – with a diagnosis of hypertension and coronary heart disease. In these patients, biochemical parameters of blood and antibodies to β -endorphin, bradykinin, histamine, dopamine, and serotonin, traditionally used in diagnostic practice, were compared. Deviations of 38–65% in the content of antibodies to dopamine and serotonin were found for patients of the first and second groups compared with the control. A correlation of immunological parameters with biochemical and hematological parameters was found. A direct relationship was found for the level of antibodies to dopamine and AST activity ($r = 0.4$, $p < 0.05$), to histamine and ESR concentration ($r = 0.6$, $p < 0.05$). Thus, the practical significance of the combined use of tests for assessing the violation of the immunological and biochemical homeostasis of the body of patients with heart disease has been established. Monitoring of additional immunological indicators to assess the development of the disease increases the degree of prognosis of the severity of the pathology.

Keywords: natural antibodies to β -endorphin, bradykinin, histamine, dopamine, serotonin, cardiac pathology, enzyme immunoassay.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА С ТЕСТОСТЕРОНОМ, ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ, ИНСУЛИНОМ И КОРТИЗОЛОМ У КОРЕННЫХ И ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

© 2023 г. Л. М. Поляков¹ *, А. А. Розуменко¹, Г. С. Русских¹, О. Н. Потеряева¹

¹Научно-исследовательский институт биохимии
Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины,
Новосибирск, Россия

*E-mail: plm@niibch.ru

Поступила в редакцию 11.11.2021 г.

После доработки 25.10.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

С использованием ранговой корреляции Спирмена представлены корреляционные связи между концентрацией в сыворотке крови дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) и концентрацией тестостерона, тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, инсулина и кортизола у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Показана положительная корреляционная связь между концентрацией в сыворотке крови ДГЭА-С с тестостероном у коренных и пришлых женщин. Более сильная корреляционная связь отмечена в группе пришлых женщин. У коренных мужчин ДГЭА-С положительно коррелировал с кортизолом, а у пришлых мужчин ДГЭА-С положительно коррелировал с тиреотропным гормоном. В обследованных группах не обнаружена корреляционная связь между концентрацией ДГЭА-С с инсулином, тироксином и трийодтиронином.

Ключевые слова: дегидроэпиандростерон-сульфат, тестостерон, тиреоидные гормоны, инсулин, кортизол, коренные и пришлые жители Ямало-Ненецкого автономного округа.

DOI: 10.31857/S0131164622600720, **EDN:** MWAFVW

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) – особенный гормон, вызывающий повышенный интерес последние десятилетия. На основании экспериментальных исследований и клинических наблюдений ДГЭА-С в форме дегидроэпиандростерона (ДГЭА) используется для лечения различных заболеваний. Эпидемиологические исследования выявили связь между низким уровнем ДГЭА-С и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, продемонстрированы антидиабетические, антиканцерогенные, антиатеросклеротические свойства гормона. ДГЭА-С препятствует ожирению, развитию остеопороза, поддерживает память [1]. ДГЭА-С и ДГЭА являются самыми распространенными стероидами у человека. Несмотря на большое количество исследований, биологическое значение высоких концентраций ДГЭА-С и специфические механизмы действия ДГЭА и ДГЭА-С остаются загадкой, равно как и существенное снижение ДГЭА-С с возрастом [2]. Уровень ДГЭА-С и ДГЭА широко варьирует у здоровых людей одного возраста, но имеющих различную наследственность [3], веду-

щих различный образ жизни или находящихся под влиянием длительного стресса [4, 5]. Одним из возможных подходов для понимания роли ДГЭА-С является анализ корреляционных связей между эндокринными показателями у представителей различных групп населения (влияние наследственных факторов) и/или находящихся под влиянием различных факторов окружающей среды (средовые факторы). Целью настоящего исследования являлось изучение корреляционных связей между ДГЭА-С и концентрацией тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), инсулина и кортизола у коренных и пришлых жители Ямало-Ненецкого автономного округа.

МЕТОДИКА

Исследование проводили на 240 добровольцах (мужчинах и женщинах) — представителях коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Взятие крови производили у практически здоровых испытуемых на момент

исследования. В исследование были включены женщины ($n = 101$; возраст 41.0 ± 1.0 год) и мужчины ($n = 34$; 34.2 ± 2.2 года) коренной национальности (лесные и тундровые ненцы), а также представители европеоидного населения поселков Ямало-Ненецкого автономного округа: 66 женщин (возраст 42.1 ± 1.3 года) и 39 мужчин (44.4 ± 1.9 года). Забор крови производили из локтевой вены натошак после 10–12-часового периода ночного голодания методом венепункции в специальную стерильную вакуумную систему “*BD-Vacutainer*”. У обследованных в сыворотке крови определяли содержание ТТГ, Т4, Т3, инсулина, кортизола, ДГЭА-С и тестостерона с использованием наборов “Алкор Био” (Россия) и “*Monobind Inc.*” (США). Величину оптической плотности измеряли на микропланшетном фотометре для ИФА “*StatFax 2100*” (*Awarenesstechnology*, США). Описанные методы были использованы ранее в статьях [6, 7].

Оценку линейной связи между количественными признаками производили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости (p) принимался равным 0.05. Для статистически значимых различий в табл. 1 указано точное значение p .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях нами были представлены эндокринные параметры сыворотки крови у жителей коренного (лесные и тундровые ненцы) и пришлого населения, проживающих в районных поселках Ямало-Ненецкого автономного округа. Определяли состояние тиреоидного звена (ТТГ, Т3, Т4), концентрации в сыворотке крови инсулина, а также стероидных гормонов (кортизол, ДГЭА-С и тестостерон). Было показано, что такие эндокринные показатели, как ТТГ, Т4 и кортизол у женщин-северянок находятся в пределах референсных значений нормы. Отличительной особенностью эндокринного спектра крови у женщин на Севере являлся повышенный уровень Т3, а также, что особенно важно, повышение инсулина на фоне снижения уровня тестостерона. Нами не были выявлены различия в содержании кортизола и Т4 между группами мужчин. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий в содержании ТТГ, Т3, тестостерона и ДГЭА-С [6, 7].

Задачей настоящего исследования было изучение корреляционных связей взаимосвязи ДГЭА-С с концентрацией тестостерона, тиреоидными гормонами, инсулина и кортизола в сыворотке крови у коренных и пришлых жителей Ямало-Ненецкого автономного округа. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и уровень статистической

значимости выявленных корреляций приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что в группах женщин коренной национальности и пришлых ДГЭА-С положительно коррелировал с тестостероном. Причем более сильная корреляционная связь была выявлена в группе пришлых женщин ($r_s = 0.424$; $p < 0.001$). Из литературы известно, что у женщин ДГЭА-С положительно коррелирует с тестостероном вне зависимости от приема синтетических гормональных контрацептивов. Так у женщин, получавших в течение 6 мес. ДГЭА 50 мг/сут, уровень тестостерона повышался вместе с ростом ДГЭА-С. Продолжение терапии до 1 года приводило к некоторому снижению содержания в крови как тестостерона, так и ДГЭА-С. В группе мужчин, получавших аналогичную терапию ДГЭА, происходило только увеличение уровня ДГЭА-С в первом полугодии и некоторое его снижение во втором полугодии при отсутствии статистически значимых изменений со стороны тестостерона [8].

Обнаружение сильной корреляции ДГЭА-С с тестостероном у женщин может быть объяснено тем, что ДГЭА-С, являющийся слабым андрогеном, увеличивает свою андрогенную активность путем трансформирования под влиянием стероидной сульфатазы печени в ДГЭА, а затем в $\Delta 4$ -андростендион, подвергающийся конверсии в периферических тканях в тестостерон. Таким путем у женщин образуется до 50% циркулирующего тестостерона [9].

Нами не была выявлена корреляция между ДГЭА-С и тестостероном как у коренных, так и у пришлых мужчин. Это нашло подтверждение в работе *E.I. Georgiadis et al.* [10] на примере обследования 92 здоровых молодых мужчин. По мнению авторов, что, хотя общие стероидогенные пути могут приводить к синтезу андрогенов как в надпочечниках, так и в семенниках, на регуляцию выработки стероидов в этих железах влияют разные факторы [10].

Кортизол и ДГЭА-С являются основными гормонами коры надпочечников. Секреция кортизола является результатом стероидогенной активности пучковой зоны, в то время как ДГЭА-С и ДГЭА секретируются в сетчатой зоне коры надпочечников. Секреция ДГЭА-С надпочечниками носит эпизодический характер и подчиняется суточному ритму, аналогичному таковому кортизола под действием кортикотропин-релизинг фактора и адренкортикотропного гормона (АКТГ) [9, 11]. По своему биологическому действию ДГЭА и ДГЭА-С рассматриваются как антагонисты глюкокортикоидных гормонов. Общепринятым является мнение, что в процессе старения нарастает преобладание катаболических эффектов кортизола при одновременном снижении

Таблица 1. Корреляционные связи дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) с тестостероном, тиреоидными гормонами, инсулином и кортизолом у коренных и пришлых жителей Ямало-Ненецкого автономного округа

Показатели	Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r_s) с ДГЭА-С	p -уровень
Женщины коренные ($n = 101$)		
Тестостерон	0.325	0.01
T4	0.009	0.05
ТТГ	0.190	0.05
T3	0.026	0.05
Инсулин	0.093	0.05
Кортизол	0.025	0.05
Женщины пришлые ($n = 66$)		
Тестостерон	0.424	0.001
T4	0.143	0.05
ТТГ	-0.077	0.05
T3	-0.046	0.05
Инсулин	0.038	0.05
Кортизол	-0.038	0.05
Мужчины коренные ($n = 34$)		
Тестостерон	0.309	0.05
T4	0.036	0.05
ТТГ	0.092	0.05
T3	0.114	0.05
Инсулин	-0.069	0.05
Кортизол	0.525	0.01
Мужчины пришлые ($n = 39$)		
Тестостерон	-0.238	0.05
ТТГ	0.331	0.01
T4	-0.089	0.05
T3	-0.154	0.05
Инсулин	-0.001	0.05
Кортизол	-0.041	0.05

Примечание: T4 – тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, T3 – трийодтиронин. В таблице указаны абсолютные значения r_s .

анаболического действия ДГЭА-С [12]. Выявленная нами в данной работе положительная корреляция между ДГЭА-С и кортизолом ($r_s = 0.525$;

$p < 0.01$) у мужчин коренной национальности, несмотря на их функциональные различия, подтверждает возможную схожесть ответа на влия-

ние отдельных регуляторных факторов, в частности на стимуляцию продукции этих гормонов корой надпочечников под влиянием АКТГ.

Другой особенностью, связанной с этнической принадлежностью, явилась положительная корреляция ДГЭА-С с тиреотропным гормоном ($r_s = 0.331$; $p < 0.01$) в группе мужчин – представителей пришлого населения. Сходная положительная корреляция ДГЭА-С с ТТГ была выявлена в чешской популяции здоровых мужчин [13].

ВЫВОДЫ

1. В группе женщин коренной национальности и пришлох выявлена положительная корреляция ДГЭА-С с тестостероном. Более сильная корреляционная связь выявлена в группе пришлох женщин.

2. У мужчин коренной национальности ДГЭА-С положительно коррелировал с кортизолом.

3. У пришлох мужчин выявлена корреляция ДГЭА-С с ТТГ.

4. Ни в одной из обследованных групп не обнаружены корреляционные связи ДГЭА-С с инсулином, Т4 и Т3.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск).

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

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (регистрационный № 122032300152-3) с использованием оборудования ЦКП “Спектрометрические измерения” и ЦКП “Протеомный анализ”, поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yanase T. Physiological significance of replacement therapy of dehydroepiandrosterone // Intern. Med. 2004. V. 43. № 2. P. 156.

2. *Batrinis M.L.* The aging of the endocrine hypothalamus and its dependent endocrine glands // Hormones (Athens). 2012. V. 11. № 3. P. 241.

3. *Ukkola O., Gagnon J., Rankinen T. et al.* Age, body mass index, race and other determinants of steroid hormone variability: the HERITAGE Family Study // Eur. J. Endocrinol. 2001. V. 145. № 1. P. 1.

4. *Dutheil F., de Saint Vincent S., Pereira B. et al.* DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front. Psychiatry. 2021. V. 12. P. 688367.

5. *Lennartsson A.K., Theorell T., Rockwood A.L. et al.* Perceived stress at work is associated with lower levels of DHEA-S // PLoS One. 2013. V. 8. № 8. P. e72460.

6. *Поляков Л.М., Розуменко А.А., Русских Г.С. и др.* Эндокринный статус у женщин – представительниц коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа // Сибирский научный медицинский журн. 2016. Т. 36. № 3. С. 109.

Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Russkikh G.S. et al. Endocrine status of women-representatives of indigenous people and migrants of Yamal-Nenets Autonomous Area // Sib. Sci. Med. J. 2016. V. 36. № 3. P. 109.

7. *Потеряева О.Н., Осипова Л.П., Русских Г.С. и др.* Анализ содержания инсулина, кортизола и глюкозы в сыворотке крови поселковых жителей Ямало-Ненецкого автономного округа // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 6. С. 103.

Poteryaeva O.N., Osipova L.P., Russkikh G.S. et al. Analysis of Serum Insulin, Cortisol, and Glucose Levels in the Settlement Inhabitants of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug // Human Physiology. 2017. V. 43. № 6. P. 700.

8. *Phillips G.B.* Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate, androstendione, and sex hormones in men and women // Eur. J. Endocrinol. 1996. V. 134. № 2. P. 201.

9. *Burger H.G.* Androgen production in women // Fertil. Steril. 2002. V. 77. Suppl. 4. P. 3.

10. *Georgiadis E.I., Matzoros C., Aliferis C., Batrinis M.* Are adrenal and testicular androgen levels correlated? // Horm. Metab. Res. 1992. V. 24. № 10. P. 488.

11. *Ahn R.S., Lee Y.J., Choi J.Y. et al.* Salivary cortisol and DHEA levels in the Korean population: age-related differences, diurnal rhythm, and correlations with serum levels // Yonsei Med. J. 2007. V. 48. № 3. P. 379.

12. *Muniyappa R., Wong K.A., Baldwin H.L. et al.* Dehydroepiandrosterone Secretion in Healthy Older Men and Women: Effects of Testosterone and Growth Hormone Administration in Older Men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. № 11. P. 4445.

13. *Bendlová B., Vrbíková J., Hill M. et al.* Dehydroepiandrosterone in relation to adiposity, glucose tolerance and lipid spectra in Czech non-diabetic population // Physiol. Res. 2008. V. 57. Suppl 1. P. S67.

Relationship between Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Testosterone, Thyroid Hormones, Insulin and Cortisol in Indigenous Men and Women among Representatives of the Indigenous and Newcomer Population of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

L. M. Polyakov^{a, *}, A. A. Rozumenko^a, G. S. Russkikh^a, O. N. Poteryaeva^a

^aInstitute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

**E-mail: plm@niibch.ru*

Using Spearman's rank correlation we studied the correlations between the serum dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) concentration and the concentration of testosterone, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, insulin and cortisol in the indigenous and alien population of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. A positive correlation was found between the DHEA-S concentration and testosterone in indigenous women and newcomers. A stronger correlation was found in the group of newcomer women. In indigenous men, DHEA-S was positively correlated with cortisol. The newcomer men showed a positive correlation between DHEA-S and thyroid-stimulating hormone. No correlations were found between the concentration of DHEA-S with insulin, thyroxine and triiodothyronine in any of the examined groups.

Keywords: dehydroepiandrosterone sulfate, testosterone, thyroid hormones, insulin and cortisol, village residents of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

УДК 612.821

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В НЕВЕСОМОСТИ

© 2023 г. М. И. Липшиц¹, Ю. С. Левик¹, *

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

*E-mail: yurilevik@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.04.2022 г.

После доработки 16.10.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Данный обзор посвящен роли гравитации в реализации когнитивных функций человека. Рассматривается влияние невесомости на различные аспекты когнитивной деятельности, такие как выбор вертикали, формирование системы отсчета, включая временную координату, распознавание симметрии сложных фигур, процессы запоминания и распознавания изображений, ориентация в трехмерных лабиринтах. Описано как в невесомости изменяется ЭЭГ-активность мозга в ответ на зрительные стимулы. Показано, что в невесомости существуют не только изменения в работе рефлекторных механизмов, но и перестройки на уровне когнитивной системы, в частности “перепрограммирование” сенсомоторных систем, и выработка новых навыков функционирования мозга в изменившихся условиях.

Ключевые слова: система отсчета, когнитивные функции, невесомость, виртуальная зрительная среда, сенсомоторный конфликт, двигательные функции, операторская деятельность.

DOI: 10.31857/S0131164622700205, EDN: MIDFWY

Более 40 лет назад, при проведении первого полноценного нейрофизиологического эксперимента на борту орбитальной станции “Салют-7” во время двух кратковременных (7 сут) и длительного (свыше 200 сут) полетов, стояли две основные задачи. Первая задача состояла в оценке возможности проведения реальных достоверных исследований, принимая во внимание все сложности подобных условий: небольшой объем станции, существенные ограничения по доступимой используемой аппаратуре (которую приходилось разрабатывать специально), отсутствие во время обследований опытного физиолога-экспериментатора, большое количество различных источников помех и т.д. Вторая задача вытекала из уникальной возможности исследования работы центральной нервной системы (ЦНС) в условиях длительно поддерживающегося сенсорного конфликта по сравнению с привычными земными условиями. В невесомости изменяется функционирование части вестибулярного аппарата, имеющей отношение к восприятию гравитационной вертикали (ориентации тела по отношению к гравитационному полю), меняются входные воздействия на проприоцептивную систему и происходят многие другие изменения. Поэтому, полагая, что это позволит исследовать как адаптационные возможности ЦНС, так и роль гравитации в орга-

низации работы ЦНС, в качестве первого шага были выбраны для исследований как относительно простой спинальный рефлекс на растяжение мышц ног стоящего человека, так и хорошо изученное на Земле достаточно сложное произвольное движение быстрого подъема руки стоящего человека, требующее учета гравитационных сил и сложной координированной активности мышц ног, туловища и руки.

Успешное проведение всех запланированных обследований на 5 космонавтах и высокое качество всех регистраций позволило получить очень интересные принципиально новые результаты как по постепенному адаптационному изменению рефлекса на растяжение [1], так и по постепенному созданию ЦНС новой программы произвольного движения с учетом изменившихся условий [2]. Период адаптации условно можно разделить на 2 фазы: первую – быструю, происходящую в начальные несколько суток, и вторую – медленную, происходящую на второй–третьей неделе.

Учитывая крайне удачные первые исследования, в последующие десятилетия, было проведено большое количество самых разнообразных нейрофизиологических экспериментов на борту орбитальных станций “Мир” и Международной

космической станции (МКС). В данном обзоре рассмотрены результаты исследований в невесомости системы внутреннего представления человека и восприятия окружающей среды, когнитивных функций мозга и некоторых аспектов операторской деятельности.

К тому времени, когда мы начинали исследование, традиционный путь изучения физиологических механизмов адаптации человека к условиям невесомости состоял в анализе изменений рефлекторных реакций, занимающих ведущее положение в регуляции тех или иных физиологических функций. Постепенно накапливались наблюдения о том, что в невесомости изменяются также функции, которые не связаны с состоянием каких-либо определенных рецепторов и локальных рефлекторных механизмов, а являются отражением работы систем более высокого порядка, интегрирующих влияния, поступающие от многих физиологических систем. Если рассматривать область сенсомоторики, то здесь совершенно отчетливо можно выделить две части: первую — связанную с рецепторами, рефлекторными дугами, нисходящими влияниями от разных супраспинальных структур [3, 4], и вторую, которая состоит из системы внутреннего представления тела и окружающего пространства [5]. Эта система является “синтетической моделью”. Ее формирование и функционирование не связано с информацией, поступающей от какого-то одного или нескольких видов рецепторов, а основано на целом ряде специфических свойств ЦНС, перцептивных и мнестических механизмах. Одновременные изменения в большинстве физиологических систем при переходе к невесомости могут приводить к изменениям этой внутренней модели [6, 7]. Поэтому, наряду с изучением различных рефлекторных реакций и их изменений в космическом полете (КП), также важно исследовать и состояние системы внутреннего представления человека, обеспечивающей его взаимодействие с внешним пространством.

Развитие космических исследований и создание долговременных орбитальных станций выявило определенную тенденцию в изменении деятельности членов экипажа. В их работе значительную часть времени составляет управление оборудованием, расположенным на поверхности космической станции, на мобильных космических объектах, дистанционное управление оборудованием и инструментами, предназначенными для различных технологических операций. Для создания таких систем управления необходимо понимание того, каким образом невесомость влияет на когнитивные функции мозга как с точки зрения восприятия сенсорных сигналов, их внутренней обработки и интеграции, так и в связи с реализацией двигательных действий человека. Можно полагать, что мозг не мог бы справиться с

решением сложных двигательных задач, если бы он не обладал внутренними моделями собственного тела и окружающего пространства. Что же нужно для формирования таких моделей? Необходимо точная привязка к пространству и времени, т.е. формирование системы отсчета, включая временную координату. Что касается пространственных координат, то если направления право—лево и вперед—назад заданы самой анатомией человека, то с определением вертикали дело обстоит сложнее.

Глазодвигательная активность

На начальном этапе работы в программе “Физали” было проведено несколько экспериментов по исследованию регуляции глазодвигательной активности в условиях невесомости. Нейрофизиологические механизмы регуляции движений глаз функционируют на основе текущей зрительной информации, внутреннего представления пространства и соматосенсорной информации, обеспечивающей возможность привязки внутренней системы отсчета к внешнему пространству. Разные виды глазодвигательной активности в различной степени зависят от этих механизмов. В условиях невесомости измененный соматосенсорный вход (прежде всего вестибулярный, наиболее тесно связанный с движениями глаз), а также изменения внутреннего представления пространства могут модифицировать состояние глазодвигательной системы. Целый ряд исследований был проведен по изучению влияния гравитации на вестибулоокулярный рефлекс и оптокинетический нистагм [8]. Однако к тому времени, когда мы проводили исследования, мало внимания уделялось системам прослеживания и саккад. В работе [9] описано увеличение максимальной скорости саккад при прослеживании у 6 астронавтов при 7-дневном полете.

Во время экспериментов мы регистрировали движения глаз и головы при слежении за зрительной мишенью. Программируемый стимулятор управлял последовательностью включения светодиодов на двух линейках (горизонтальной и вертикальной), расположенных в виде креста. Космонавт направлял взор в центр креста, с помощью обтюратора. На надетой на нем маске, мишень можно было перекрывать. Регистрировали горизонтальную и вертикальную электроокулографию (ЭОГ), а также две составляющие угловой скорости движения головы (повороты влево—вправо, вверх—вниз) с помощью датчиков угловой скорости.

Исследования реакции установки взора (с фиксированной и свободной головой) при скачкообразном перемещении зрительной мишени, прослеживанию плавных движений, воспроизведению саккадических и плавных следящих движений по

памяти, стабилизации взора при движении головы (вестибуло-окулярный рефлекс) показали, что основные характеристики различных видов глазодвигательной активности в условиях орбитального полета остаются такими же, как на Земле [10, 11]. Отдельные их характеристики (время реакции, скорость движения глаз, точность саккад) могут даже улучшаться.

Интересные результаты были получены при исследовании оптокинетического нистагма. Известно, что отолитовая часть вестибулярного аппарата оказывает влияние как на его статические, так и динамические характеристики. Влиянием отолитовых органов объясняют, в частности, асимметрию вертикального оптокинетического нистагма в зависимости от направления стимула вверх или вниз. Исследования показали [12], что в начальный период пребывания в невесомости наблюдаются изменения характеристик вертикального оптокинетического нистагма (инверсия асимметрии), которые в более поздние сроки, начиная с 3–5 сут полета, компенсируются. В то же время в этот период появляются другие изменения характеристик нистагма, носящие стойкий характер, они продолжают проявляться и в течение первой недели после возвращения на Землю. Наибольшие изменения претерпевал такой параметр, как положение центра фиксации взора. Он представляет собой фактически смещение постоянной составляющей оптокинетического нистагма и является его статической характеристикой. Полученные результаты показывают, что динамические эффекты, обусловленные разгрузкой отолитового входа в невесомости, в течение длительного полета компенсируются, а статические эффекты сохраняются, проявляясь и в ранний послеполюетный период.

Таким образом, нейрофизиологические механизмы глазодвигательной регуляции, несмотря на существенные изменения состояния сенсорных входов, сохраняют нормальное функционирование. Можно полагать, что столь высокая адаптивность системы управления движения глаз свидетельствует о том, что ее деятельность, скорее всего, в значительной мере базируется на внутреннем представлении пространства.

Важно подчеркнуть, что адаптация сенсорных систем, по-видимому, принципиально отличается от адаптации в других системах, в первую очередь тем, что основные изменения происходят не на биофизическом и биохимическом уровне, а на уровне информационных процессов. Имеет место “перепрограммирование” сенсорных систем, выработка нового навыка функционирования в изменившихся условиях, т.е. изменения происходят на уровне когнитивной системы. В пользу точки зрения на адаптацию, как на процесс обучения, свидетельствуют,

в частности, данные показывающие, что в течение 1–2 послеполюетных дней (особенно после длительных полетов) результаты сенсомоторных тестов ближе к полетным, чем к предполетным.

Схема тела и тактильное восприятие

Два других эксперимента были направлены на исследование схемы тела и системы тактильного восприятия, а также движений, воспроизводящих мысленный образ. Связь процессов переработки тактильной информации с функционированием схемы тела исследовалась в эксперименте по распознаванию сложных тактильных стимулов, так называемого кожного чтения [13]. На Земле восприятие положения звеньев тела зависит от проприоцептивных и интероцептивных входов, которые подвержены влиянию тяжести, в восприятии положения также вносит вклад информация, поступающая с отолитов. Исследование кожного письма в невесомости могло дать сведения об эгоцентрической системе отсчета и механизмах восприятия положения тела.

Для экспериментов в космосе была специально разработана вибротактильная матрица, стержни которой активировались последовательно, так чтобы сформировать нужный стимул. Проба состояла в предъявлении 1 из 3 символов – “9”, “R” и “1”, в каждой из четырех возможных ориентаций (прямая, перевернутая, зеркальная, зеркальная перевернутая). После предъявления стимула обследуемый должен был распознать его и нажать кнопку с соответствующим символом в нужной ориентации на клавиатуре. Эксперименты проводились на ладони в 2 положениях (к себе и от себя) и на бедре при разогнутой ноге (вертикальная поза) и при углах 90° в коленном и тазобедренном суставах. Как на Земле, так и в полете, символы на ладони, повернутой к себе, воспринимались как “прямые”, а на ладони, повернутой от себя, – как “зеркальные отражения”. В обоих условиях космонавты воспринимали символы на бедре как “прямые” в разогнутом и в согнутом положении ноги. Невесомость не вела к значимым изменениям в латентностях ответа и количестве ошибок. Показатели после полета не отличались от предполетных данных.

Это означает, что перцептивная система организована таким образом, что потеря информации о гравитационной вертикали и изменения проприоцептивной чувствительности не нарушают способности к интерпретации тактильных сигналов. То есть тактильные представления базируются не только на первичных афферентных источниках, но и на схеме тела и на внутреннем представлении ближнего экстраперсонального пространства, обеспечивающих формирование основных осей системы координат.

Цель другого эксперимента состояла в исследовании роли связанной с телом системы отсчета в восприятии ориентации тела и оценке того, как ЦНС использует эту систему отсчета в задаче управления движениями руки [14]. Обследуемых просили рисовать рукой в воздухе эллипсы с длинной осью, ориентированной либо параллельно, либо перпендикулярно продольной оси тела. В целом можно отметить, что реализация поставленной задачи в условиях невесомости не нарушалась, ориентация эллипса относительно продольной оси тела оставалась практически такой же, как на Земле. Следовательно, можно полагать, что в невесомости остаются сохраненными механизмы, ответственные за сохранение общей ориентации тела, в частности его продольной оси, и за реализацию пространственно-ориентированных движений.

Этому выводу нашлось подтверждение в эксперименте, где анализировалось влияние гравитации на движения руки между 2 мишенями, расположенными одна выше другой по вертикали [15]. На Земле траектория движения кончика пальца была искривлена, причем эта кривизна была больше при движении вверх, чем при движении вниз. В невесомости это различие сохранялось, свидетельствуя тем самым, что действие гравитации учитывается на стадии планирования пространственно-ориентированных движений.

В результате экспериментов в невесомости авторы настоящего обзора организовали ряд исследований, направленных на выяснение того, что создает “ситуацию вертикальности”, какую роль в ее формировании играет гравитация.

Формирование внутреннего представления о вертикали

ЦНС может определять вертикальное направление различными путями. Отолиты позволяют определять направление вектора силы тяжести в системе координат, связанной с головой. Зрительные ориентиры окружающей среды могут использоваться для определения вертикали в ретинотопических координатах. Сила тяжести позволяет определять вертикальное направление в системе координат, связанной с телом. В принципе на Земле постоянное направление силы тяжести может быть использовано для согласования этих различных систем отсчета. Для изучения роли силы тяжести в формировании и согласовании различных систем отсчета при сенсомоторных преобразованиях и влияния невесомости на операторскую деятельность была разработана серия психофизиологических тестов, выполнявшихся на борту орбитальных станций.

Уже в первых исследованиях операторской деятельности в условиях КП были выявлены суще-

ственные отличия от наземных условий. В невесомости увеличивается время выполнения операций, растет число ошибок, возникают трудности в оценке мышечных усилий. В связи с этим возникал вопрос, какие изменения происходят в проприоцептивных обратных связях при операторской деятельности в невесомости, и как будут протекать процессы адаптации к новым условиям?

В первых экспериментах в этом направлении использовалась двухступенная подпружиненная рукоятка, отклонение которой было пропорционально прикладываемому усилию (комбинированный режим). На Земле часть экспериментов проводилась в наклонном кресле, позволявшем создавать рассогласование между гравитационной и проприоцептивной вертикалью. Изучали способность операторов воспроизводить по памяти различные положения рукоятки. В первые дни полета отмечали существенное снижение точности установки рукоятки в сторону завывшения угла. В ходе полета эти ошибки уменьшались, и к концу двухнедельного полета результаты соответствовали наземным данным [16].

Чем же было вызвано снижение точности установки рукоятки в заданное положение? Поскольку задача заключалась в установке рукоятки по памяти, одной из возможных причин могло быть влияние невесомости на интерпретацию информации, хранящейся в памяти. Однако такое объяснение маловероятно, так как космонавты работали без обратной связи о результатах выполнения теста, и в этом случае очень трудно было бы понять, каким образом происходила быстрая адаптация к условиям невесомости. Более вероятная причина – изменения в проприоцептивных обратных связях. Однако использование только комбинированного режима работы рукоятки не позволяло выявить причину увеличения ошибок: вызваны ли были эти ошибки неадекватной оценкой усилия или положения рукоятки.

Для проверки предположения, что основным источником ошибок является неадекватная оценка усилий, тест был повторен в программе “Когнилаб” с рукояткой, имеющей 3 режима работы: изометрический, изотонический и комбинированный [17]. Оказалось, что влияние невесомости было наименьшим при изотоническом режиме, а наибольшим – в изометрическом, т.е. невесомость больше влияла на обратные связи по силе, а не по положению. Изменения в обратной связи по силе в невесомости успешно компенсировались введением зрительной обратной связи, что следует из результатов эксперимента по слежению за зрительной целью с помощью силовой рукоятки [18].

С одной стороны, ЦНС может измерять контактную силу непосредственно через кожные и сухожильные афференты, с другой стороны, она может использовать косвенную информацию о

мышечном усилии, получаемую из уровня посылаемой к мышцам моторной команды. Для точной оценки внешней нагрузки за счет такого “чувства усилия” ЦНС должна различать 2 компонента: силу для компенсации гравитационных сил и силу, противодействующую внешнему усилию. В этом случае логично ожидать, что в отсутствие гравитации точность оценки внешнего усилия будет существенно снижена. Если же ЦНС опирается на прямые измерения усилия, точность восприятия будет страдать меньше. Эту гипотезу проверяли в задаче сравнения усилий, действующих на руку космонавта в противоположных направлениях: вверх и вниз [19]. Оказалось, что сила, приложенная к руке в направлении вниз, воспринимается в невесомости меньшей, чем в условиях земной гравитации. Следовательно, обследуемые основывали свою оценку не только на основе прямого измерения силы. Это хорошо согласуется с гипотезой “чувства усилия”.

Другой эксперимент, проведенный на борту станции, показал, что ЦНС учитывает вес отдельных звеньев тела и при планировании целенаправленных движений руки. В нем анализировались ошибки при указывании по памяти мест предъявления зрительных мишеней [20]. В наземных условиях наблюдалась характерная картина ошибок: все обследуемые указывали положения ниже мест предъявления мишеней. В условиях невесомости величина ошибки снижалась, так что абсолютная ошибка приближалась к нулю. В ходе полета происходило смещение среднего конечного положения руки вниз, т.е. распределение ошибок становилось ближе к предполетному. В послеполетный период наблюдалось постепенное дальнейшее смещение указываемых точек вниз и возвращение ошибок к предполетному уровню. Следовательно, полученные данные демонстрируют адаптацию центральной программы целевого движения руки, учитывающую ожидаемое отклонение руки от нужной траектории под действием силы тяжести, к условиям невесомости и ее реадаптацию к нормальной гравитации.

Кроме того, исследовали, как изменяются временные характеристики движения в условиях КП [21, 22]. Обследуемые нажимали кнопку синхронно со звуком метронома с заданным стандартным интервалом 350–470 мс и должны были продолжать нажатия в том же ритме после его выключения. В невесомости мало менялась средняя величина интервалов, но заметно возрастала их вариативность, причем это увеличение было больше в начале полета. Невесомость более существенно влияла на вариативность внутреннего генератора ритма, чем на вариативность реализации двигательных ответов. Считается, что одной из структур ЦНС, ответственных за генерацию ритма, может быть мозжечок, получающий обширные вестибулярные входы, состояние которых в полете

изменяется. Изменение фоновой активности коры мозжечка может влиять на способность к подержанию ритма.

Известно, что человек определяет, симметрична фигура или нет, быстрее и с меньшим количеством ошибок, если ось симметрии расположена вертикально или горизонтально, а не наклонно. Этот феномен получил название “эффект наклона” (*oblique effect*). Однако неясно, каким образом ЦНС определяет эти доминантные ориентации и используется ли для этого направление гравитационного вектора. Для проверки этого в точке фиксации взора кратковременно предъявляли плоские многоугольники [23]. Оказалось, что *oblique effect* в невесомости не исчезал, время и процент ошибок мало изменялись. На Земле вертикальная ось симметрии имела преимущество над горизонтальной осью. Однако за 3 нед. нахождения в невесомости преимущество вертикальной оси постепенно исчезало. Это может указывать на адаптацию к ситуации, в которой традиционная важность вертикали теряет свое значение.

В последующих экспериментах исследования восприятия симметрии были расширены [24]. К многоугольникам добавили фигуры в виде совокупностей точек. Кроме того, фигуры стали предъявлять не только в точке фиксации, но и в одной половине поля зрения, с тем чтобы избирательно стимулировать полушария мозга. Интересно было проверить, используют ли правое и левое полушария мозга одну и ту же систему отсчета для восприятия симметрии, и сравнить их чувствительность к воздействию невесомости. Результаты показали, что во всех условиях ориентация оси симметрии оказывала статистически достоверное влияние на распознавание. При предъявлении стимула в точке фиксации вертикальная ось, как правило, распознавалась быстрее и с меньшим числом ошибок, чем горизонтальная. При предъявлении стимула в одной половине поля зрения горизонтальная ось симметрии распознавалась легче вертикальной и наклонной. Это подтвердило известные данные о том, что доминирование вертикальной оси снижается при предъявлении стимула на угловом удалении от точки фиксации.

Интересно, что не обнаружилось полушарной асимметрии в распознавании симметрии: время ответа и частота ошибок были одинаковы при предъявлении стимулов в правой или левой половине поля зрения. Тип фигуры не оказывал влияния на распознавание симметрии фигур, предъявляемых в одной половине поля зрения, за исключением общего повышения трудности распознавания фигур из точек. Кроме того, при нецентральной предъявлении распознавание симметрии не менялось под действием невесомости.

При центральном предъявлении результаты были совершенно иными. Для вертикальной ориентации оси симметрии время ответа снова было самым коротким. Доминирование вертикали для многоугольников имело тенденцию к уменьшению под действием невесомости. Это подтвердило прежние данные и показало, что преимущество стимулов, совпадающих по направлению с гравитацией. Для фигур из точек превосходство вертикальной ориентации в невесомости усиливалось. Такие результаты свидетельствуют о том, что распознавание симметрии может осуществляться на различных уровнях ЦНС с различной степенью использования незрительной сенсорной информации.

Распознавание сложных объектов

Были также проведены исследования влияния невесомости на распознавание сложных объектов. Известно, что сложные объекты лучше распознаются в определенной ориентации. Это, в частности, относится к распознаванию лиц. При предъявлении в перевернутом изображении даже очень хорошо знакомое лицо опознается намного труднее, чем при обычном положении (эффект инверсии). Перевернутая фотография не влияет на способность распознать, что это лицо, но сильно затрудняет распознавание того, чье это лицо. Условия КП дают возможность установить, связан ли эффект инверсии с ориентацией изображения на сетчатке или же с ориентацией относительно гравитационной вертикали. В каждой сессии обследований для запоминания космонавтам показывали по две фотографии 16 лиц (в каждой сессии новых) по пять секунд каждая. Затем проверяли запоминание, показывая другие фотографии этих лиц на 100 мс вперемешку с фотографиями незнакомых лиц [25]. В полете на четвертый день проводили запоминание 16 новых лиц по схеме, использовавшейся на земле. На шестой, десятый и четырнадцатый день полета проверяли узнавание лиц, выученных на земле незадолго до полета, и лиц, выученных в полете. При этом в части проб лица предъявлялись в перевернутом положении. Эффект инверсии сохранился в условиях невесомости, поэтому можно сделать вывод о том, что направление, задаваемое гравитацией, не используется на земле для кодирования ориентации лиц и не требуется для их распознавания. Этот эффект инверсии должен быть связан исключительно с эгоцентрическими источниками информации, такими как сетчаточная ориентация, которая не изменяется в полете.

Другой интересный результат состоял в том, что обнаружили существенные различия в успешности опознания лиц, запомненных на земле и в невесомости. В наземных условиях распознава-

ние было достоверно выше случайного уровня, в невесомости распознавание также было достоверно выше случайного уровня для лиц, запомнившихся на земле, в то время как для лиц, запомнившихся в полете, распознавание было менее успешным и, как правило, не отличалось от случайного уровня. Возможны два объяснения этого эффекта. Не исключено, что стресс, связанный с полетом, вызывает общее ухудшение процессов обучения. О таком ухудшении в первые 2–4 нед. полета для задач с разделением времени говорят данные работы *J. Manzey* и *V. Polyakov* [26], хотя в ней исследовались совсем другие когнитивные задачи. Другая возможность состоит в том, что микрогравитация влияет на кодирование сложных объектов потому, что она модифицирует первые этапы обработки сигнала и ознакомления с объектом, несмотря на то, что она не влияет на эффект инверсии. Долговременное запоминание лиц может не зависеть от гравитации, но первые этапы запоминания могут ее использовать, несмотря на то, что пространственные координаты для выбора предпочтительной ориентации от направления силы тяжести не зависят.

Невесомость также не оказывала заметного влияния на выполнение мысленного вращения трехмерных фигур сложной конфигурации [27] и мысленное прослеживание движущихся объектов [28].

Зрительные иллюзии

Известно, что на Земле вертикальная линия той же длины, что и горизонтальная, обычно воспринимается более протяженной. Для проверки гипотезы о роли гравитации в этой зрительной иллюзии провели подобный тест в невесомости и в наземных условиях, используя наклонное кресло, создающее рассогласование между гравитационной вертикалью и осью тела. Асимметрия сохранялась как в полете, так и при наклоне человека на Земле. Таким образом, иллюзия не зависит от гравитации, а определяется свойствами системы координат, привязанной к сетчатке глаза и/или телу человека [29].

В других экспериментах исследовали точность распознавания наклонов линий. Ставилась задача сравнения 2 стимулов в виде линий, предъявляемых последовательно на экране в различной ориентации (7 положений референтного стимула от -22.5° до 112.5° , где 0° и 90° соответствовали горизонтальному и вертикальному направлению соответственно) [30, 31]. Космонавты должны были после предъявления референтного стимула выставить тестовый стимул в ту же ориентацию. На Земле ошибки были малыми и, как правило, не превышали 1° . Абсолютная величина ошибки была практически одинаковой для вертикальной, горизонтальной и наклонной ориентаций. Одна-

ко вертикально и горизонтально ориентированные линии выставлялись быстрее и с меньшей вариативностью. Аналогичные результаты были получены и в полете.

На основании этих данных можно было бы заключить, что зрительная система ориентации в незначительной степени использует гравитацию, а в основном привязана к телу человека и в тех случаях, когда это возможно, к окружающим предметам. Однако этому противоречили результаты, полученные на Земле в опытах с наклонным креслом. При наклоне кресла вправо или влево преимущество горизонтали и вертикали исчезало. Это не было вызвано противовращением глаз, не удалось выявить и доминантную ориентацию с каким-либо другим углом. Видимо, обычно система зрительного восприятия использует мультимодальную систему отсчета, объединяющую проприоцептивную, зрительную и вестибулярную информацию, но в отсутствие гравитации для нее достаточно проприоцептивной системы координат.

Гаптическое восприятие

Активно исследуя контуры объекта с помощью руки без зрительного контроля, можно получить представление о положении объекта в пространстве и его форме. Этот процесс получил название “гаптическое восприятие”. Отмечено, что при гаптическом восприятии искажения в восприятии сходны с искажениями, характерными для зрения.

В экспериментах, аналогичных описанным выше для зрительного восприятия, исследовали доминантные направления для гаптически воспринимаемых ориентаций. Космонавта просили манипулировать рукояткой с обратной связью по усилию, которая программировалась так, чтобы ее перемещения были возможны только в очень узком коридоре заданной ориентации. В каждой пробе он сначала воспринимал ориентацию референтного коридора, а затем выставлял тестовый коридор в ту же ориентацию [32]. В наземных условиях точность была очень высокой, средняя ошибка при всех ориентациях коридора была меньше 2° . Однако, в отличие от зрительного восприятия, как на Земле, так и в невесомости не было выявлено какой-либо выраженной зависимости величины ошибки, ее вариативности и времени ответа от угла. В связи с этим возник вопрос: что будет в задаче, которая требует согласования систем зрительного и гаптического восприятия.

В такой задаче испытуемый должен был перемещать рукоятку вдоль узкого коридора, как в тесте по гаптическому восприятию, но потом выставлял линию на экране по направлению этого коридора, руководствуясь зрением [33, 34]. Точ-

ность выполнения этого задания была много хуже, чем при выполнении тестов по чисто зрительному или чисто гаптическому восприятию. Ошибка при некоторых референтных углах достигала, а иногда даже превышала 10° . Существенно возросло и стандартное отклонение, т.е. эта задача выполнялась со значительно меньшей точностью и стабильностью. Кроме того, снова появился выраженный *oblique effect*. Эффект был даже сильнее, чем для чисто зрительного теста, так что он не может быть полностью объяснен влиянием зрительной системы. Картина распределения ошибок выглядела так, будто зрительные ответы стремятся по направлениям к вертикали и горизонтали.

Аргументом в пользу того, что гравитация важна для преобразования информации от гаптической к зрительной форме, могут быть и результаты наземных экспериментов с наклонным креслом. Как и в чисто зрительной задаче, *oblique effect* в вариативности ответов исчезал, когда испытуемого наклоняли вправо или влево.

Перемещение в трехмерном пространстве

В привычных земных условиях из-за вводимых силой гравитации ограничений человек в основном передвигается по двумерной поверхности. В условиях КП космонавты могут двигаться и поворачиваться в любом направлении, поскольку их перемещения больше не ограничены гравитацией. Известно, что перемещение в пространстве тесно связано со способностью человека создавать мысленное представление о своем окружении, т.е. строить так называемые когнитивные карты [35]. При построении таких карт возможны два типа стратегии: первая стратегия – интеграция траектории, основанная на объединении различных данных, таких как зрительная информация, вестибулярная информация о поворотах и ускорениях и проприоцептивная информация. Вторая стратегия основана на распознавании ориентиров, обеспечивающих определение положения относительно этих ориентиров. Одно из исследований по программе “Нейроког” было направлено на понимание того, как космонавты передвигаются в трехмерном пространстве, где возможны все типы перемещения. Когнитивные функции человека специализированы для перемещения в двумерном пространстве, следовательно, логично было бы ожидать, что они не сразу смогут адаптироваться к использованию в условиях невесомости.

При выполнении задачи обследуемый находился в виртуальном туннеле, зрительно представленном в трехмерном пространстве [36, 37]. После нажатия кнопки начала пробы коридор начинал двигаться на него, и человеку казалось, что он перемещается по туннелю с постоянной ско-

ростью. Повороты туннеля составляли 25°, 37.5°, 50°, 62.5°, 75° и 87.5° в одном из четырех ортогональных направлений (влево, вправо, вверх или вниз). По окончании движения обследуемый должен был на экране монитора реконструировать с помощью трекбола углы и направления поворотов пройденного коридора. При выполнении задачи регистрировались также ЭЭГ и ЭОГ. Анализировали правильность ответов по направлению, точность воспроизведения угла поворота и время задержки, необходимое для воспроизведения пройденного туннеля. Обследование проводилось до полета, в полете в положении сидя с фиксацией корпуса и в условиях свободного плавания, а также после полета.

У всех космонавтов время задержки ответов не зависело от условий проведения эксперимента и от направления поворота туннеля. Оно было стабильным и практически одинаковым при предполетных, полетных и послеполетных обследованиях. Также не зависела от условий проведения эксперимента вариативность ответов (среднее квадратичное отклонение оценки угла поворота от реального угла). Характер зависимости вариативности ответов от угла поворота коридора в горизонтальном направлении, как в наземных условиях, так и в невесомости в условиях фиксации и свободного плавания был практически одинаков. Интересно отметить, что, как и в эксперименте “зрительная ориентация, вариативность снижалась по направлению к каноническим значениям 0° и 90°. Наиболее интересные данные были получены при анализе величины ошибок воспроизведения углов поворота коридора. Оказалось, что для всех направлений обследуемые переоценивают величину угла поворота. Однако, если для поворотов в горизонтальной плоскости величина этой переоценки невелика (менее двух градусов) и не зависит от направления поворота, то для поворотов в вертикальной плоскости ошибка существенно больше (5–10 град) и при повороте вниз она значительно больше, чем при повороте вверх. Эти результаты хорошо согласуются с данными наземных исследований [38, 39]. При этом, если для поворотов в горизонтальной плоскости не было выявлено достоверной тенденции в результатах в зависимости от числа повторений сессии обследования, для поворотов в вертикальной плоскости наблюдался выраженный эффект обучения: снижение величины асимметрии. Асимметрия была очень высокой при первых обследованиях и постепенно снижалась в течение всего проекта, постепенно эта асимметрия перед полетом стабилизировалась. Данные, полученные в полете в условиях фиксации практически укладывались в общую линию тренда. Однако в условиях свободного плавания асимметрия восприятия угла поворота практически исчезала. При этом снижение асим-

метрии происходило, главным образом, за счет резкого снижения величины переоценки при повороте коридора вниз. Таким образом, невесомость существенно снижает асимметрию восприятия вертикальных поворотов, но только в условиях свободного плавания.

Как уже отмечалось при выполнении теста “виртуальные повороты” регистрировались ЭЭГ и ЭОГ. Кроме того, дополнительно эти регистрации выполнялись при двух стандартных пробах, таких как открывание и закрывание глаз и мигающая шахматная доска. ЭЭГ регистрировали по 14 каналам.

ЭЭГ-колебания с частотой 10 Гц (α - и μ -ритмы) являются наиболее заметными ритмами, наблюдаемыми у бодрствующих, расслабленных испытуемых при закрытых глазах. Эти колебания можно рассматривать как маркер сниженной активности коры или показатель активного торможения сенсорной информации. В колебания частотой 10 Гц могут вносить вклад разные корковые источники, которые, по-видимому, модулируются сенсорным контекстом и функциональными требованиями. Можно было ожидать, что в условиях микрогравитации заметное снижение интенсивности мультимодальных гравипептивных входов в нейронные сети, участвующие в построении репрезентации пространства, повлияет на 10-герцовую активность. Количественный анализ влияния микрогравитации на эти базовые колебания был проведен в работах [40, 41]. Производили анализ спектров ЭЭГ при выполнении стандартной задачи открывания и закрывания глаз по звуковому сигналу. Обследуемый держал глаза открытыми в течение 10 с, затем закрывал глаза на 10 с и т.д. в течение 70 с. Поскольку α -ритм играет функциональную роль в регуляции сетевых свойств зрительных зон, было высказано предположение, что отсутствие гравитации повлияет на силу и мощность 10-герцовой активности. Оказалось, что мощность спонтанных 10-герцовых колебаний, регистрируемых при закрытых глазах в теменно-затылочной (α -ритм) и сенсомоторной областях (μ -ритм), возрастала в отсутствие гравитации, и связанные с этим спектральные возмущения, вызванные переходом состояния открытия/закрывания глаза, также увеличились на орбите.

Сравнение вызванных потенциалов мозга перед началом выполнения двух тестов – прохождения виртуального коридора и мигающей шахматной доски дало несколько неожиданные результаты. Тест шахматная доска всегда выполнялся непосредственно перед задачей виртуальной навигации. Обследуемый инициировал навигацию, нажатием кнопки, при этом появлялся серый экран с центральным зеленым пятном, которое он фиксировал взором. Затем на одну секунду предъявлялось статичное изображение входа в

туннель или шахматной доски. Переход между серым экраном и статическим изображением вызывал ЭЭГ-реакцию. Начало движения по виртуальному туннелю происходило после 1-секундного статического периода, т.е. значительно позже периода, в течение которого анализировалась ЭЭГ.

Было обнаружено [42], что зрительно вызванные потенциалы, в ответ на изображение трехмерного туннеля непосредственно перед предстоящим движением в задаче виртуальной навигации, в невесомости были изменены, в то время как потенциалы, вызванные предъявлением классической двумерной шахматной доски, не изменились. В частности, анализ связанных с событием спектральных возмущений и фазовой когерентности этих сигналов ЭЭГ, зарегистрированных в лобной и затылочной областях, показал, что фазовая синхронизация θ - α -колебаний подавляется в невесомости, но только для трехмерного туннельного изображения, в то время как для шахматной доски остаются неизменными. После полета результаты ЭЭГ при предъявлении туннеля соответствовали предполетным данным. Можно сделать вывод, что сенсорные входы, связанные с гравитацией, модулируют первичные зрительные области в зависимости от особенностей визуальной сцены.

Мозг в условиях космического полета

В последние годы появились многочисленные публикации, указывающие на изменения в работе различных отделов мозга в условиях КП. Так, в работе [43] изучали динамику ЭЭГ во время выполнения зрительно-моторной задачи, имитировавшей стыковку. Астронавты проводили эксперимент в условиях микрогравитации в свободном плавании на борту МКС, а также до полета в космос и после него. Был выявлен сдвиг от активности от задней поясной коры на Земле к прецентральной коре в невесомости. Наблюдали также увеличение вклада вестибулярных структур и мозжечка (дольки V, VI). Авторы предположили, что из-за высоких требований к постоянной корректировке соответствующей позы тела в свободном плавании состояние зрительного внимания требовало большего участия моторной коры. Участие мозжечка и вестибулярных структур в невесомости может быть связано с обработкой корректирующих сигналов, необходимой для поструральной стабилизации, и повышенную потребность в интеграции необычной вестибулярной информации.

Интересно, что невесомость влияла также на ЭЭГ-реакции на информацию об успешном или неуспешном выполнении теста со стыковкой [44]. В этой работе было показано, что в невесомости данные о событиях положительной или отрица-

тельной эмоциональной значимости обрабатываются иначе, чем на Земле.

В работе [45] отмечается, что, хотя адаптация человека к КП изучается на протяжении десятилетий, мало что известно о долгосрочных последствиях этих полетов для мозга и поведения. Авторы изучали характеристики выполнения зрительно-пространственных задач и связанные с ними электрофизиологические реакции у астронавтов до, во время, и после приблизительно полугодовой миссии на МКС. Сообщается о том, что когнитивные способности во время КП могут заметно снижаться. Астронавты на орбите были медленнее и делали больше ошибок, чем на Земле, а анализ потенциалов мозга выявил уменьшение ресурсов внимания. Это исследование представило доказательства нарушения работоспособности как на начальном (~8 дней), так и на более поздних (~50 дней) этапах КП без каких-либо признаков адаптации.

Визуальное восприятие трехмерного пространства у человека подвержено влияниям невидимых факторов, такие как гравитационные вестибулярные сигналы. В работе [46] проверяли различные гипотезы относительно стадии сенсорной обработки, на которой действует гравитация: 1) прямое воздействие на зрительную систему, 2) формирование внутреннего представления о пространстве, которое используется для интерпретации сенсорных сигналов, или 3) участие в построении множественных, специфичных для определенных модальностей, внутренних представлений воспринимаемого объекта. Чтобы проверить эти гипотезы, провели эксперименты по сравнению визуального и тактильного трехмерного восприятия, а также изучили влияние микрогравитации на эти два чувства. Результаты показали, что визуальная и тактильная анизотропия восприятия связана с положением тела, а не вектором силы тяжести, что предполагает эгоцентрическое кодирование информации для обеих сенсорных модальностей. Перцептивные искажения двух сенсорных модальностей имеют противоположные направления: глубина визуально недооценивается, но тактильно переоценивается. Интересно, что микрогравитация усиливает “земные” искажения обоих чувств. Посредством компьютерного моделирования показали, что эти результаты предсказываются только гипотезой (3). Эта гипотеза способна объяснить не только то, как гравитация может формировать эгоцентрическое восприятие, но и неожиданный противоположный эффект гравитации на визуальное и тактильное трехмерное восприятие. В целом, эти результаты показывают, что мозг использует гравитацию в качестве стабильного эталонного сигнала для реконструкции параллельных, специфичных для модальности внутренних представлений трехмерных объектов, даже когда они

воспринимаются только через один сенсорный канал.

Обнаружено также, что пребывание в невесомости влияет на электрическую активность мозга во время сна [47].

Продолжительные КП оказывают влияние на структуру мозга [48]. В частности, в этой работе обнаружили значительные различия в функциональных связях в состоянии покоя между моторной корой и мозжечком. Кроме того, у космонавта были выявлены изменения дополнительных двигательных зон при выполнении воображаемой двигательной задачи. Изменения проявляются и на уровне морфологии. В работе [49] применили магнитно-резонансную томографию для исследования изменений состава белого вещества, серого вещества и цереброспинальной жидкости до, вскоре после и через 7 мес. после длительного КП. Обнаружили увеличение объема белого вещества в мозжечке после КП, причем это увеличение сохранялось через 7 мес. после возвращения на Землю. Наблюдали также перераспределение цереброспинальной жидкости с сопутствующими изменениями в сером веществе. Показано, что эти изменения являются результатом морфологических изменений, а не чистой потери ткани. Таким образом, это исследование предоставляет доказательства нейропластичности, вызванной КП. Морфологические изменения мозга после КП описаны и в ряде других публикаций [50, 51].

В обзорной работе [52] указывается, что симптомы эмоциональной дисрегуляции и когнитивной дисфункции, нарушение ритмов сна и бодрствования наряду с морфологическими изменениями головного мозга, являются одними из наиболее часто встречающихся явлений во время КП. Таким образом, эта проблематика требует дальнейшего внимания со стороны научного сообщества.

В работе [53] документировали наличие и частоту симптомов, связанных с поведенческим здоровьем и работоспособностью экипажей МКС. Было отмечено, что среди явлений, важных с точки зрения поведенческого здоровья и работоспособности (*behavioral health and performance*, ВНР), 94% составляют симптомы, относящиеся к когнитивным системам.

Попытка осмысления причин когнитивных изменений предпринята в статье [54]. Авторы указывают, что гравитация — это физическое ограничение, к которому все земные виды приспособились в процессе эволюции. Действительно, гравитационные эффекты учитываются во многих формах взаимодействия с окружающей средой, от, казалось бы, простой задачи сохранения равновесия до сложных двигательных навыков, выполняемых спортсменами и танцорами.

Гравипепторы, в основном расположенные в вестибулярных отолитовых органах, передают в ЦНС информацию, связанную с вектором гравитационного ускорения. Эта информация интегрируется с сигналами от полукружных каналов, зрения и проприоцепции в ансамбле взаимосвязанных областей мозга, включая вестибулярные ядра, мозжечок, таламус, островок, ретроинсулу, теменную покрывку и стык височной и теменной коры. Классические взгляды рассматривают эту стадию мультисенсорной интеграции как инструмент для селекции противоречивой и/или неоднозначной информации из поступающих сенсорных сигналов. Однако есть убедительные доказательства того, что на этой стадии также формируется внутреннее представление гравитационных эффектов на основе предыдущего опыта взаимодействия с окружающей средой. Это априорное знание может использовать различные типы информации, включая такие сенсорные сигналы, как визуальные, которые не имеют прямого соответствия с физической гравитацией. В статье обсуждаются экспериментальные данные, подтверждающие идею о том, что внутренняя модель, описывающая влияние гравитации на визуальные объекты, строится путем преобразования вестибулярных сигналов о физической гравитации в стволе мозга и мозжечке во внутренние оценки гравитации, хранящиеся в вестибулярной коре. Интеграция внутренней модели гравитации с визуальными и невизуальными сигналами происходит на нескольких уровнях коры и может задействовать связи между зрительными областями, участвующими в анализе пространственно-временных характеристик визуальных стимулов, и высшими зрительными областями.

Попытки построить модель влияния невесомости на уровне взаимодействия между нейронами предприняты в [55].

Вероятно, именно участием системы внутреннего представления в организации восприятия пространства объясняются отмеченные в исследовании [56] факты, свидетельствующие о том, что изменение сенсорных входов из-за условий микрогравитации во время КП влияло на сенсомоторную деятельность, в то время как когнитивные функции сохранялись. Авторы проверили, влияет ли КП на выполнение различных сенсомоторных и когнитивных задач во время и после шестимесячного пребывания на МКС. Они наблюдали ухудшение функции равновесия после полета; эта функция восстановилась до исходного уровня в течение 30 дней после полета. Выявили также ухудшение бимануальной координации и ее восстановление до исходного уровня в течение 30 дней после полета. В то же время когнитивные задачи, например, мысленное вращение куба, выполнялись так же успешно как на Земле, или даже лучше. Также наблюдалась тенденция к

улучшению характеристик вращения куба в полете на МКС, когда обследуемые выполняли задачу в условиях фиксации ног к полу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные на земле и в условиях КП данные, показывают, что невесомость влияет на различные аспекты когнитивной деятельности, такие как: формирование системы отсчета, включая выбор вертикали и восприятие времени, распознавание симметрии сложных фигур, процессы запоминания и распознавания изображений, ориентация в трехмерных лабиринтах. В невесомости изменяется ЭЭГ-активность мозга и вызванные потенциалы в ответ на зрительные стимулы, причем эти изменения зависят от того, является ли предъявляемое изображение сигналом к началу виртуального движения или просто плоской картиной. Можно заключить, что в невесомости бывают не только изменения в работе рефлекторных механизмов, но и перестройки на уровне когнитивной системы, в частности “перепрограммирование” сенсомоторных систем, и выработка новых навыков функционирования мозга в изменившихся условиях.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 0061-2019-0012).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Clement G., Gurfinkel V.S., Lestienne F. et al.* Adaptation of Postural Control to Weightlessness // *Exp. Brain Res.* 1984. V. 57. № 1. P. 61.
2. *Clement G., Gurfinkel V.S., Lestienne F. et al.* Changes in Posture during Transient Perturbations in Microgravity // *Aviat. Space Environ. Med.* 1985. V. 56. № 7. P. 666.
3. *Liddell E., Sherrington C.* Reflexes in Response to Stretch (Myotatic Reflexes) // *Proc. Roy. Soc. B: Biol. Sci.* 1924. V. 96. № 675. P. 212.
4. *Магнус Р.* Установка тела. М.—Л.: Изд. АН СССР, 1962. 624 с.
5. *Гурфинкель В.С., Левик Ю.С.* Сенсорные комплексы и сенсомоторная интеграция // *Физиология человека.* 1979. Т. 5. № 3. С. 399.
Gurfinkel V.S., Levik Yu.S. Sensory Complexes and Sensorimotor Integration // *Human Physiology.* 1979. V. 5. № 3. P. 269.
6. *Левик Ю.С.* Управление движениями на основе системы внутреннего представления на Земле и в космосе // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 3. С. 105.
Levik Yu.S. Motor Control Based on the Internal Representation System on the Earth and in Space // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 3. P. 335.
7. *Левик Ю.С.* Исследования в космосе и новые концепции в физиологии движений // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 6. С. 80.
8. *Clement G., Vieville T., Lestienne F., Berthoz A.* Modification of gain asymmetry and beating field of vertical optokinetic after-nystagmus in microgravity // *Neurosci. Lett.* 1986. V. 63. № 3. P. 271.
9. *Thornton W.E., Uri J.J., Moore T., Pool S.* Studies of the horizontal vestibulo-ocular reflex in spaceflight // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989. V. 115. № 8. P. 943.
10. *Andre-Deshays C., Israel I., Charade O. et al.* Gaze control in microgravity. I. Saccades, pursuit, eye-head coordination // *J. Vestib. Res.* 1993. V. 3. № 3. P. 331.
11. *Israel I., Andre-Deshays C., Charade O. et al.* Gaze control in microgravity. 2. Sequences of saccades toward memorized visual targets // *J. Vestib. Res.* 1993. V. 3. № 3. P. 345.
12. *Clement G., Popov K.E., Berthoz A.* Effect of prolonged weightlessness on horizontal and vertical optokinetic nystagmus in microgravity // *Exp. Brain Res.* 1993. V. 94. № 3. P. 456.
13. *Gurfinkel V.S., Lestienne F., Levik Yu.S., Popov K.E.* Egocentric references and human spatial orientation in microgravity. I. Perception of complex tactile stimuli // *Exp. Brain Res.* 1993. V. 95. № 2. P. 339.
14. *Gurfinkel V.S., Lestienne F., Levik Yu.S., Popov K.E.* Egocentric references and human spatial orientation in microgravity. II. Body-centered coordinates in the task of drawing ellipses with prescribed orientation // *Exp. Brain Res.* 1993. V. 95. № 2. P. 343.
15. *Papaxanthis C., Pozzo T., Popov K.E., McIntyre J.* Hand trajectories of vertical arm movement in one-G environments // *Exp. Brain Res.* 1998. V. 120. № 4. P. 496.
16. *Липшиц М.И., Гурфинкель Е.В., Мацакис Й., Лестьен Ф.* Влияние невесомости на сенсомоторное взаимодействие при операторской деятельности: проприоцептивные обратные связи // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1993. Т. 27. № 1. С. 26.
17. *Липшиц М.И., Макинтайер Д., Поляков А.В.* Исследования влияния невесомости на воспроизведение заданного положения при различных режимах работы рукоятки / *Проблемы нейрокибернетики.* Ростов-на-Дону, 1999. С. 96.
18. *Липшиц М.И., Гурфинкель Е.В., Мацакис Й., Лестьен Ф.* Влияние невесомости на сенсомоторное взаимодействие при операторской деятельности: зрительная обратная связь, латентное время двигательного ответа // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1993. Т. 27. № 2. С. 22.
19. *Lipshits M., McIntyre J.* Haptic perception in weightlessness: a sense of force or effort? / *12th Man in Space Symposium, June 8–13, 1997. Abstract vol.* Washington, USA, 1997. P. 36.
20. *Понов К.Е., Ролль Р., Липшиц М.И. и др.* Ошибки целевых движений руки в условиях орбитального полета // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1999. Т. 33. № 2. С. 3.
21. *Semjen A., Leone G., Lipshits M.* Motor timing under microgravity // *Acta Astronaut.* 1998. V. 42. № 1–8. P. 303.

22. *Semjen A., Leone G., Lipshits M.* Temporal control and motor control: two functional modules which may be influenced differentially during microgravity // *Hum. Mov. Sci.* 1998. V. 17. № 1. P. 77.
23. *Leone G., Lipshits M., McIntyre J., Gurfinkel V.* Independence of bilateral symmetry detection from a gravitational reference frame // *Spat. Vis.* 1995. V. 9. № 1. P. 127.
24. *Leone G., De Schonen S., Lipshits M.* Prolonged weightlessness, reference frame and visual symmetry detection // *Acta Astronaut.* 1998. V. 42. № 1–8. P. 281.
25. *De Schonen S., Leone G., Lipshits M.* The face inversion effect in microgravity: Is gravity used as a spatial reference for complex object? // *Acta Astronaut.* 1998. V. 42. № 1–8. P. 287.
26. *Manzey J., Lorenz B., Polyakov V.* Human performance during a 14 months space mission / 12th Man in Space Symposium. June 8–13, 1997. Abstract vol. Washington, 1997. P. 130.
27. *Leone G., Lipshits M., Gurfinkel V., Berthoz A.* Is there an effect of weightlessness on mental rotation of three-dimensional objects? // *Cogn. Brain Res.* 1995. V. 2. № 4. P. 255.
28. *Липшиц М.И., Леон Ж., Гурфинкель В.С., Бертоз А.* Исследование влияния невесомости на инерцию мысленного прослеживания движущихся объектов // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1995. Т. 29. № 5. С. 20.
29. *Lipshits M., McIntyre J., Zaoui M. et al.* Does gravity play an essential role in the asymmetrical visual perception of vertical and horizontal line length? // *Acta Astronaut.* 2001. V. 49. № 3–10. P. 123.
30. *Lipshits M., McIntyre J.* Gravity affects the preferred vertical and horizontal in visual perception of orientation // *NeuroReport.* 1999. V. 10. № 5. P. 1085.
31. *Lipshits M., Bengoetxea A., Cheron G., McIntyre J.* Two reference frames for visual perception in two gravity conditions // *Perception.* 2005. V. 34. № 5. P. 545.
32. *Липшиц М.И., Макинтайер Д.* Роль гравитации в выполнении гаптической задачи сравнения // *Физиология человека.* 2007. Т. 33. № 1. С. 135.
Lipshits M.I., McIntyre J. Role of gravitation in solving a haptic comparison problem // *Human Physiology.* 2007. V. 33. № 1. P. 120.
33. *McIntyre J., Lipshits M., Gurfinkel V., Berthoz A.* Internal reference frame for visual-haptic coordination // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. Suppl. 11. P. 151.
34. *McIntyre J., Lipshits M.* Central processes amplify and transform anisotropies of the visual system in a test of visual-haptic coordination // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 5. P. 1246.
35. *Tolman E.C.* Cognitive maps in rat and man // *Psychol. Rev.* 1948. V. 55. № 4. P. 189.
36. *Vidal M., Lipshits M., McIntyre J., Berthoz A.* Gravity and Spatial Orientation in Virtual 3D-Mazes // *J. Vestib. Res.* 2003. V. 13. № 4–6. P. 273.
37. *De Saedeleer C., Vidal M., Lipshits M. et al.* Weightlessness alters up/down asymmetries in the perception of self-motion // *Exp. Brain Res.* 2013. V. 226. № 1. P. 95.
38. *Cohen M.M., Larsen C.A.* Human spatial orientation in the pitch dimension // *Респ. Psychophys.* 1974. V. 16. № 3. P. 508.
39. *Young L.R., Oman C.M., Dichgans J.M.* Influence of head orientation on visually induced pitch and roll sensation // *Aviat. Space Environ. Med.* 1975. V. 46. № 3. P. 264.
40. *Cheron G., Leroy A., De Saedeleer C. et al.* Effect of gravity on human spontaneous 10-Hz electroencephalographic oscillations during the arrest reaction // *Brain Res.* 2006. V. 1121. № 1. P. 104.
41. *Cheron G., Leroy A., Bengoetxea A. et al.* Les neurosciences spatiales: l'électroencéphalographie dans la navigation virtuelle // *Science Connection.* 2006. № 10. P. 25.
42. *Cheron G., Leroy A., Palmero-Soler E. et al.* Gravity Influences Top-Down Signals in Visual Processing // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 1. P. e82371.
43. *Cebolla A.M., Petieau M., Palmero-Soler E., Cheron G.* Brain potential responses involved in decision-making in weightlessness // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 12992.
44. *Cebolla A.M., Petieau M., Dan B. et al.* Cerebellar contribution to visuo-attentional alpha rhythm: insights from weightlessness // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 37824.
45. *Takács E., Barkaszi I., Czigler I. et al.* Persistent deterioration of visuospatial performance in spaceflight // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 9590.
46. *Morfoisse T., Herrera A.G., Angelini L. et al.* Does gravity shape internal representations of space for human 3D perception? // *bioRxiv.* 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.23.003061>
47. *Koller D.P., Kasanin V., Flynn–Evans E.E. et al.* Altered sleep spindles and slow waves during space shuttle missions // *NPJ Microgravity.* 2021. V. 7. № 1. P. 48.
48. *Demertzi A., Van Ombergen A., Tomilovskaya E. et al.* Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 5. P. 2873.
49. *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. 9488.
50. *Hupfeld K.E., McGregor H.R., Lee J.K. et al.* Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Impact of 6 and 12 Months in Space on Human Brain Structure and Intracranial Fluid Shifts // *Cereb. Cortex Commun.* 2020. V. 1. № 1. P. tgaa023.
51. *Van Ombergen A., Demertzi A., Tomilovskaya E. et al.* The effect of spaceflight and microgravity on the human brain // *J. Neurol.* 2017. V. 264. Suppl 1. P. 18.
52. *Arone A., Ivaldi T., Loganovsky K. et al.* The Burden of Space Exploration on the Mental Health of Astronauts: A Narrative Review // *Clin. Neuropsychiatry.* 2021. V. 18. № 5. P. 237.
53. *Roma P.G., Schneiderman J.S., Schorn J.M. et al.* Assessment of Spaceflight Medical Conditions' and Treatments' Potential Impacts on Behavioral Health and Performance // *Life Sci. Space Res (Amst).* 2021. V. 30. P. 72.

54. *Delle Monache S., Indovina I., Zago M. et al.* Watching the Effects of Gravity. Vestibular Cortex and the Neural Representation of “Visual” Gravity // *Front. Integr. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 793634.
55. *Kohn F.P.M., Ritzmann R.* Gravity and neuronal adaptation, in vitro and in vivo-from neuronal cells up to neuromuscular responses: a first model // *Eur. Biophys. J.* 2018. V. 47. № 2. P. 97.
56. *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.

Cognitive Functions of the Brain: a Review of Research in Weightlessness

M. I. Lipshits^a, Yu. S. Levik^a, *

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

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

The review is devoted to the role of gravity in the implementation of human cognitive functions. The influence of weightlessness on various aspects of cognitive activity is considered, such as the choice of a vertical, the formation of a reference system, including the time coordinate, the recognition of the symmetry of complex shapes, the processes of memorizing and recognizing images, and orientation in three-dimensional labyrinths. It is described how the EEG activity of the brain in response to visual stimuli changes in weightlessness. It is shown that in weightlessness there are not only changes in the work of reflex mechanisms, but also restructuring at the level of the cognitive system, in particular, “reprogramming” of sensorimotor systems, and the development of new skills for the functioning of the brain in changed conditions.

Keywords: frame of reference, cognitive functions, weightlessness, virtual visual environment, sensorimotor conflict, motor functions, operator activity.

УДК 612.825.1

ИНТЕГРАЦИЯ ВЕСТИБУЛЯРНОГО, ЗРИТЕЛЬНОГО И ПРОПРИОЦЕПТИВНОГО ВХОДОВ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ УПРАВЛЕНИИ ДВИЖЕНИЯМИ

© 2023 г. А. М. Бадаквa¹, Н. В. Миллер¹ *, Л. Н. Зобова¹

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

*E-mail: nvmiller@mail.ru

Поступила в редакцию 23.05.2022 г.

После доработки 06.08.2022 г.

Принята к публикации 09.09.2022 г.

Проведенный обзор литературных данных посвящен интеграции вестибулярного, зрительного и проприоцептивного входов в различных областях коры мозга у человека и обезьян во время управления движениями. Несмотря на обилие исследований многочисленных областей коры, имеющих вестибулярные и сенсомоторные входы, их функции и связи недостаточно изучены и понятны. В обзоре приведен относительно подробный анализ данных недавних исследований трех областей коры, участвующих в управлении движениями: области 7а задней парietальной коры, в которой ответы на комбинированный зрительно-вестибулярный стимул имели тенденцию к доминированию вестибулярного входа над зрительным; зрительной области поясной борозды, которая предположительно интегрирует не только зрительные и вестибулярные афферентные сигналы, но и проприоцептивные сигналы от нижних конечностей, благодаря чему обеспечивает взаимодействие между сенсорной и моторной системами во время локомоции; и области верхней теменной долики, в которой взаимодействуют зрительный и соматический входы, позволяя управлять поведением во время движения рукой для достижения и захвата цели. Сделан вывод о необходимости сочетания в будущих исследованиях сложных естественных задач с нормативными моделями поведения для понимания того, как мозг преобразует сенсорные входные данные в поведенческий формат.

Ключевые слова: кора головного мозга, интеграция вестибулярного, зрительного и проприоцептивного входов, область 7а задней парietальной коры, зрительная область поясной борозды, верхняя теменная доляка, самодвижение.

DOI: 10.31857/S0131164622600422, EDN: GCASTZ

Общие представления

Восприятие самодвижения (т.е. произвольного движения без внешнего воздействия) имеет решающее значение для навигации, пространственной ориентации и управления моторикой. Движение человека или животного во внешнем мире может быть эффективным лишь при постоянном отслеживании их местоположения и траектории в нем. Основными сенсорными сигналами, позволяющими воспринимать самодвижение, являются зрительные, вестибулярные и проприоцептивные сигналы.

Зрительный вход активно использует двумерный паттерн движения изображения, отбрасываемый на сетчатку внешним окружением во время движения и определяющий самодвижение только в координатах глаз, в то время как глаза движутся относительно головы, а голова движется относительно тела. Еще одним ограничением зрительных сигналов о самодвижении является то, что

изображение на сетчатке глаза содержит информацию не только о самодвижении, но и о движении окружающих объектов.

Вестибулярная система предоставляет дополнительную информацию. Во-первых, вестибулярные органы, расположенные во внутреннем ухе, посылают сигналы о движениях головы, устраняя необходимость преобразования координат, центрированных по глазам, в координаты по центру головы, и избегая ошибок, которые возникают при этом. Во-вторых, вестибулярный сигнал не зависит от движения внешних объектов. С другой стороны, вестибулярные органы генерируют сигналы, несущие в себе информацию об ускорениях головы, а не о скоростях. Вестибулярная система также напрямую помогает зрению на уровне сенсорного обнаружения. Когда голова движется, зрение потенциально нарушается. Когда движения головы обнаруживаются вестибулярными органами, инициируются рефлекторные компенсаторные движения, кото-

рые, как правило, сохраняют устойчивость глаз и головы по отношению к внешнему миру. Примером является вестибулоокулярный рефлекс [1], при котором поворот головы вызывает рефлекторное встречное вращение глаз, помогая поддерживать зрительную стабильность. Таким образом, вестибулярные сигналы генерируют рефлексы для уменьшения нежелательных зрительных стимулов.

Так как для обеспечения наилучшей оценки самодвижения зрительные и вестибулярные сигналы должны работать вместе, они должны объединяться в одних и тех же областях мозга. Хотя обширная зрительная и вестибулярная обработка происходит в подкорковых структурах головного мозга, в последние годы появилось множество новых данных о зрительно-вестибулярных взаимодействиях в различных областях коры мозга как у обезьян, так и у человека [2]. Природа взаимодействия между разными видами афферентных сигналов стала предметом детального изучения в последние годы. Можно было ожидать, что одной области коры, специализированной для зрительно-вестибулярной интеграции, будет достаточно для объяснения восприятия самодвижения, но многочисленные исследования показали, что существует, по крайней мере, четыре таких области как в мозге макака, так и в человеческом мозге. У макака настройка (контроль, управление, регулировка) направления движения аналогична для дорсальной части медиальной верхней височной зрительной области (*MSTd*), вентральной интрапариетальной области (*VIP*), париетоинсулярной вестибулярной коры (*PIVC*) и теменно-височной ассоциативной области, и это верно для зрительной, вестибулярной и комбинированной стимуляции [3]. Возможная интерпретация состоит в том, что эти области предназначены для разных целей, и в этом случае можно ожидать, что это отразится на разных свойствах ответа. Однако, по крайней мере, у макака, ряд исследованных свойств реакции оказался довольно схожим в разных областях. Это может быть результатом, частично, неполного понимания того, как нейронные представления о самодвижении кодируют движение объекта, а также движения глаз и головы. Вероятно, что при анализе самодвижения сенсорные и моторные сигналы должны комбинироваться различными способами, чтобы генерировать представления о самодвижении, устойчивые в естественной среде [2].

Существующая литература по исследованиям областей зрительно-вестибулярной интеграции у макака и человека предполагает некоторые функциональные различия между ними. Кроме того, нет полного понимания соответствующих ролей этих областей коры в восприятии самодвижения. Поэтому в настоящем обзоре приведен относительно подробный анализ данных исследований

лишь трех областей, участвующих в оценке самодвижения. Области 7а задней париетальной коры (*PPC*), в которой, как было недавно показано [4], при комбинированной зрительно-вестибулярной стимуляции вестибулярный вход доминировал над зрительным, вплоть до его подавления. Зрительная область поясной борозды (*CSv*), которая благодаря интеграции не только зрительных и вестибулярных афферентных сигналов, но и проприоцептивных сигналов от нижних конечностей, предположительно обеспечивает взаимодействие между сенсорной и моторной системами во время локомоции [5]. И области верхней теменной доли (*SPL*), в которой по данным последних исследований [6] взаимодействуют зрительный и соматический входы, позволяя управлять поведением при достижении и захвате цели рукой.

Область 7а задней париетальной коры

Для эффективной навигации в пространстве необходимы не только статические внешние сенсорные сигналы, но также динамические сигналы, генерируемые самодвижением. Возможной областью коры головного мозга, которая может обрабатывать информацию о самодвижении и передавать ее в другие структуры, участвующие в управлении навигацией, является *PPC* [7]. Как показали анатомические исследования на макаках [8], основным участком *PPC*, имеющем прямую и опосредованную связь с гиппокампом (одна из функций которого – запоминание и кодирование окружающего пространства), является область 7а – задняя часть нижней теменной доли, между интрапариетальной и верхней височной бороздами. На яванских макаках было продемонстрировано нарушение навигации обезьян по лабиринту при поражении в области 7а [9]. Также на обезьянах было показано [10], что при зрительной стимуляции, вызывающей иллюзию движения наблюдателя вперед или назад, рецептивные поля нейронов в области 7а максимально активируются, а также модулируются положением головы, что указывает на возможную роль этой области в преобразовании сенсорных входов для самодвижения [11]. Источником вестибулярных входов в область 7а может быть связь либо с таламическими ядрами, которые передают вестибулярный сигнал в кору, либо с мультимодальными областями, которые проецируются на 7а, такими как *MSTd* и *VIP* [12].

Таким образом, как анатомические, так и физиологические данные свидетельствуют о том, что область 7а играет роль в конвергенции сигналов самодвижения. Однако, хотя реакции нейронов области 7а на зрительный стимул хорошо описаны [10], чувствительность нейронов области 7а к вестибулярным входам до 2019 г. никогда

явно не тестировалась, хотя ранее [13] были получены косвенные доказательства вестибулярного влияния на нейронные ответы в 7а. В частности, было обнаружено, что ориентация головы модулирует зрительные реакции только тогда, когда скорость поворота головы выше вестибулярного порога. В 2019 г. в работе *E. Avilla et al.* [4] было продемонстрировано прямое влияние движения обезьяны (как линейного перемещения, так и вращения) на ответы отдельных нейронов в области 7а, причем чувствительность к вестибулярным сигналам в этой области была выше, чем к зрительным. Поэтому мы подробнее остановимся на описании этого исследования.

Авторы использовали платформу для движения с поступательными и вращательными степенями свободы, чтобы исследовать восприятие скорости самодвижения, полученное из вестибулярных сигналов. Для визуального моделирования движения они использовали поступательные (радиальное движение наружу) и вращательные модели зрительных стимулов, чтобы исследовать восприятие как линейных, так и угловых компонентов скорости самодвижения. Также, впервые они одновременно использовали визуальное моделирование и реальное движение для изучения мультисенсорной конвергенции сигналов самодвижения в области 7а во время прямолинейного перемещения.

Примерно 40% нейронов достоверно значимо реагировали на вестибулярную стимуляцию при линейном перемещении, в то время как на визуальном моделированном перемещении — порядка 27%. Хотя доля нейронов, отвечающих на комбинированный стимул, была относительно большой (~38%), только небольшая часть этих нейронов отвечала на оба стимула при раздельном их предъявлении (~17%). Фактически, учитывая соотношение вестибулярных и зрительных нейронов в исследуемой популяции, количество бисенсорных нейронов было лишь незначительно больше, чем ожидалось случайно. Следовательно, хотя и зрительные, и вестибулярные сигналы присутствуют в 7а, мультисенсорная конвергенция информации о движении редко встречается в этой области на уровне отдельных нейронов.

Эксперименты с использованием реального или визуально моделированного вращательного движения показали, что нейрональные ответы были во многом аналогичны наблюдавшимся при прямолинейном движении. Около 31% нейронов реагировали на реальное вращение, и около 20% на зрительно моделированное. Исследование *E. Avilla et al.* [4] также выявило важную качественную особенность восприятия угловой скорости в 7а — скорость спайковой активности увеличивается с увеличением скорости вращения независимо от направления вращения. Можно сделать вывод,

что хотя величина угловой скорости может быть декодирована из этой области, информация о направлении вращения, вероятно, должна быть получена из других областей мозга.

Таким образом, эти эксперименты показали, что нейроны в области 7а чувствительны как к поступательным, так и к вращательным вестибулярным сигналам.

В ответах на комбинированный зрительно-вестибулярный стимул в исследовании *E. Avilla et al.* [4], как правило, преобладали вестибулярные, а не зрительные сигналы. В некоторых случаях нейроны, избирательно реагирующие на визуальное движение, даже подавлялись, когда оно сочеталось с движением платформы. Это преобладание вестибулярных влияний на ответы было неожиданным, потому что область 7а считается в основном зрительной и является частью дорсальной зрительной иерархии [14]. Более того, вестибулярное преобладание не было зарегистрировано в других мультимодальных теменных областях, таких как *MSTd* и *VIP* [15]. Тот факт, что вестибулярные входы вызывают более сильные нейронные ответы в области 7а, предполагает, что местные механизмы могут подавлять входные зрительные сигналы, когда доступны вестибулярные сигналы.

И при зрительном, и при вестибулярном воздействии ответы нейронов в области 7а часто менялись в зависимости от амплитуды стимула, которую авторы [4] выражали как функцию максимальной скорости движения, демонстрируя зависимость от скорости увеличение скорости спайковой активности. Было обнаружено увеличение скорости возбуждения нейронов при увеличении скорости как прямолинейного перемещения, так и вращения, однако популяции этих нейронов практически не перекрывались. Такое пространственное разделение представительства дает возможность независимого декодирования поступательного и вращательного компонентов движения путем независимого считывания сигналов соответствующих совокупностей и их интегрирования для генерации оценок линейного и углового положения соответственно. Такое раздельное представительство может быть важным также для обеспечения адаптивности поведения, при котором животные могут выбирать действия в зависимости от их пространственной ориентации или расстояния до цели в зависимости от контекста.

Авторы работы [4] обнаружили, что нейроны в области 7а пространственно сгруппированы в соответствии с сенсорным восприятием самодвижения, однако неоднородность ответов на разных участках предполагает, что может отсутствовать четкая топографическая организация для конкретной модальности или скорости.

Надо отметить, что кроме кодирования информации о самодвижении область 7а, как и некоторые другие области *PPC*, может отражать несколько уровней иерархического пространственного представления — начиная от передачи сенсомоторных сигналов, до изменения сигналов по силе и времени (например, внимание, рабочая память или обработка решений), и даже кодирования абстрактной пространственной информации (пространственные отношения, категории) [16].

Зрительная область поясной борозды — *CSv*

В течение многих лет анализ зрительной информации у макак связывали с областью *MSTd*, хотя подобные ответы были зарегистрированы во многих других областях мозга этих животных, например, в *VIP* [2]. На основе данных функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) был предложен человеческий гомолог *MSTd* [17], обычно называемый *hMST*. В 2008 г. в исследовании на людях *M.B. Wall* и *A.T. Smith* пришли к выводу [18], что любая область коры головного мозга, которая специализируется на извлечении информации о самодвижении из изображения на сетчатке, должна быть активной в присутствии естественного зрительного стимула, но не должна реагировать на какие-либо стимулы зрительного движения, которые не содержат информации о самодвижении. С использованием фМРТ были исследованы 5 областей коры головного мозга: *hMST*, *hVIP* (*VIP* человека), *hV6* (*V6* — область в *SPL*), *PiVC* и небольшая область поясной борозды. Регистрация нейронной активности в этих областях в условиях зрительной стимуляции, не отражающей самодвижение, показала уменьшение нейронных ответов по сравнению с условиями, в которых зрительный стимул соответствовал самодвижению — от 10% в *hMST* до 80% в *PiVC*. Наибольшее снижение нейронной активности, около 90%, произошло с обеих сторон в исследуемой области поясной борозды, которую *M.B. Wall* и *A.T. Smith* назвали зрительной зоной поясной борозды (*CSv*). Поэтому было высказано предположение о том, что *CSv* обладает наиболее развитой способностью реагировать на зрительные стимулы самодвижения и игнорировать стимулы, которые самодвижение не отражают [18].

Параллельно и независимо вторая группа [19] выделила область, соответствующую *CSv*, назвав ее дорсальная задняя поясная кора. В этом исследовании с помощью фМРТ было обнаружено, что эта область реагирует на зрительные стимулы, но не на случайное движение. С тех пор было показано, что активность нейронов этой области фактически подавляется случайным движением [20], и что нейроны *CSv* реагируют во время естественного моделирования самодвижения, а не во время

эквивалентного движения, которое имитирует объекты, движущиеся вокруг статического наблюдателя [21]. Был проведен эксперимент с использованием движения, имитирующего поворот влево или вправо при движении вперед, и обнаружено, что направление изменения курса можно легко декодировать в *CSv*. Это предполагает наличие нейронов в *CSv*, которые не только реагируют на факт изменения курса движения, но и избирательно реагируют в соответствии с направлением этого изменения.

Применение искусственных вестибулярных стимулов в сочетании с фМРТ [22] показало выраженную активность нейронов *CSv* в ответ на вестибулярную стимуляцию, что дало дополнительное подтверждение предположения участия *CSv* в мониторинге собственного движения. Таким образом, *CSv* потенциально является местом зрительно-вестибулярного взаимодействия.

Несмотря на отсутствие четких нейрофизиологических доказательств наличия *CSv* у макак, связанного с техническими трудностями записи нейрональной активности глубоко в медиальных областях коры мозга, предполагаемый аналог *CSv* (*mCSv*) у макак был идентифицирован с помощью фМРТ [23]. В поясной борозде макаки находятся 3 моторные области [24], известные как поясные моторные зоны — ростральная, дорсальная и вентральная (*СМАv*). Одни из них, *СМАv* и *mCSv* расположены на вентральном склоне поясной борозды. Сравнение с помощью фМРТ [25] расположения и протяженности этих областей показывает [24], что *mCSv* находится вблизи каудальной границы *СМАv*. Более того, тщательный анализ анатомических данных позволяет предположить, что *mCSv* формирует каудальную часть *СМАv*, и получает проприоцептивные сигналы от нижних конечностей, представленных в *СМАv*.

В человеческом мозге также описаны три моторные области поясной извилины: передняя и задняя зоны ростральной поясной извилины и зона каудальной поясной извилины [24]. Однако их расположение по отношению друг к другу и к области *CSv* отличается от расположения у макак. Самая задняя из трех и, следовательно, самая близкая к *CSv* — это зона каудальной поясной извилины. В эксперименте с фМРТ [26] автор подтвердил расположение *CSv* на дне поясной борозды и пришли к выводу, что активность в *CSv* отличается от двигательной активности поясной извилины. В другом эксперименте с фМРТ [27] было обнаружено, что *CSv* является одной из трех зрительных областей, которые были активны во время движений ног.

Существенно, что была отмечена связь *CSv* с дополнительной моторной областью (*SMA*). Исходя из этого, *CSv*, возможно, лучше рассматривать как часть сенсомоторной системы, чем как

часть системы восприятия. В частности, было сделано предположение [22], что функция *CSv* может заключаться в передаче сенсорной информации о самодвижении в двигательную систему для облегчения эффективного онлайн-контроля локомоции. В поддержку этого предположения соматосенсорная связь была обнаружена преимущественно с медиальной частью первичной соматосенсорной коры, в парацентральной доле, где представлены ноги и ступни. Эта избирательная связь с медиальной соматосенсорной корой была подтверждена экспериментально [22].

Таким образом, *CSv* может получать проприоцептивные, а также зрительные и вестибулярные сигналы, которые имеют отношение к движению. *CSv* человека и макаки, несмотря на некоторые различия, имеют гомологичное расположение и сходные свойства. *CSv* имеет связь с медиальными моторными областями у обоих видов, особенно с поясными моторными областями и *SMA*, что указывает на ее участие в моторном контроле. Лучше всего рассматривать *CSv* как часть двигательного комплекса поясной извилины. Свойства *CSv* предполагают, что она обеспечивает ключевое взаимодействие между сенсорной и моторной системами при управлении движением. Вполне вероятно, что ее роль заключается в онлайн-контроле движения, включая избегание препятствий и поддержание намеченной траектории. Однако, по-прежнему сохраняется значительная неопределенность роли *CSv*, и для ее устранения потребуются исследования по нескольким направлениям. Уточнение знаний о связях *CSv* в сочетании с уточнением знаний о функциях областей, с которыми она связана, а также нейрофизиологические записи, полученные в *mCSv*, особенно во время локомоций или, по крайней мере, движений ног, помогут более полно понять роль *CSv*. В исследовании на человеке может быть полезна функциональная визуализация во время движения, хотя доступные в настоящее время методы визуализации во время активного движения тела, такие как ЭЭГ, имеют значительные ограничения по разрешающей способности и точности локализации.

Верхняя теменная доля — *SPL*

Долгое время верхняя теменная доля макаки считалась соматической структурой, в которой представлено тело и особенно верхние конечности [28]. Однако недавние исследования показали, что *SPL* имеет связь также и со зрительными структурами мозга, и на сегодняшний день ясно, что зрительный и соматический входы взаимодействуют в *SPL*, позволяя управлять поведением при выполнении действий достижения и захвата цели [29]. По сути, *SPL* представляет собой интерфейс между зрительными и соматосенсорны-

ми областями. Соответственно, в *SPL* выделяется область коры (*V6*), в которой доминирует зрительный вход сзади, на границе с затылочным полюсом, и область (*PE*), в которой доминирует соматосенсорный вход спереди, на границе с первичной соматосенсорной корой. Промежуточные области (*V6A*, *PEc*) проявляют промежуточные функциональные свойства, при этом снижение зрительной чувствительности перемещается роstralно при параллельном увеличении соматосенсорной чувствительности [6].

Функциональные свойства нейронов *SPL* были изучены у бодрствующих нечеловекообразных приматов благодаря сотням внеклеточных записей с помощью микроэлектродов [29]. Далее рассматриваются подробнее области *SPL* (*V6*, *V6A*, *PEc* и *PE*), которые получают зрительную и соматосенсорную информацию, распределенную в каудоростральном направлении, и некоторые из них непосредственно связаны с дорсальной премоторной корой.

V6 содержит полное и ретинотопически организованное представление контралатерального поля зрения, особенно его периферии и, в частности, нижнего поля зрения [30]. В области *V6A*, напротив, наблюдается чрезмерная представленность верхней части контралатерального поля зрения с большим представлением относительно *V6* ипсилатерального поля зрения и плохой ретинотопической организацией, при этом центральная часть поля зрения представлена в основном дорсально, а периферия вентрально, на границе с *V6*, и со смешанными представлениями верхнего и нижнего полей зрения [31]. В области *PEc* зрительные клетки составляют меньшинство популяции нейронов, они не организованы ретинотопически, и большинство из них представляют центральные 30° контралатерального поля зрения, особенно нижнее полуполе [31]. Большинство зрительных клеток в областях *V6*, *V6A* и *PEc* чувствительны к направлению движения зрительных стимулов, но, поскольку, частота встречаемости зрительных клеток уменьшается от *V6* до *PEc*, общее количество клеток, чувствительных к направлению движения, соответственно уменьшается от *V6* к *PEc*. В области *PE* зрительные клетки практически отсутствуют [32].

Различное представление поля зрения в областях *SPL* вероятно связано с функциональной ролью, которую играют эти области. Во время движения для достижения и схватывания рукой объекта ретинотопическое представление всего поля зрения в *V6*, включая дальнюю периферию, высокая чувствительность его нейронов к ориентации, размеру и направлению движения и способность многих из них распознавать реальное движение объектов (“клетки реального движения” [33]) — свойства, необходимые для определения кон-

кратных признаков объектов, которые необходимо схватить. Особенно, когда эти объекты движутся в поле зрения как в результате самодвижения, так и в результате реального движения объектов. Можно предположить, что *V6*, также как области *V6A* и *PEc*, обеспечивает этот тип зрительной информации для зрительно-моторных центров, участвующих в контроле целенаправленных движений [34]. В этой связи, стоит отметить, что в *V6*, *V6A* и *PEc* особенно представлен нижний квадрант поля зрения, являющийся частью околоперсонального пространства, через которую обычно проходят конечности во время целенаправленных движений для захвата объекта [35], или на которую мы смотрим во время передвижения, чтобы избежать препятствий. *V6* также может предоставлять полезную зрительную информацию другим областям коры головного мозга, участвующим в управлении передвижением и навигацией, поскольку обладает полезными для этого зрительными функциями: представляет все поле зрения, включая дальнюю периферию [30], содержит множество селективных по направлению нейронов и активируется зрительным стимулом, имитирующим самодвижение [36]. Некоторые исследования с использованием нейровизуализации у людей подтверждают эту точку зрения [37].

В области *V6A* ретинотопическая организация зрительных клеток, в отличие от области *V6*, сильно “размыта”. Было высказано предположение, что эта, по-видимому, хаотичная ретинотопическая организация необходима для создания так называемых клеток “реального положения”, т.е. клеток, рецептивное поле которых остается постоянным в пространстве независимо от положения и движения глаз [30]. Активность нейронов *V6A* также модулируется смещением пространственного внимания. Возможно, что пространственные координаты, закодированные клетками “реального положения”, могут быть использованы для направления внимания на объект. Наличие в *V6A* клеток, активность которых модулируется направлением взгляда [30], направлением и амплитудой целенаправленных движений рук [38], а также нейронов с активностью, модулируемой формой руки в соответствии с захваченным объектом [35], хорошо согласуется с мнением о том, что *V6A* непосредственно участвует в управлении движениями, направленными на захват. Недавно было показано, что активность отдельных клеток в *V6A* модулируется большинством из вышеперечисленных факторов, проявляя смешанную селективность [39]. Настройка активности клеток на каждый фактор не является статичной, а изменяется со временем, указывая на последовательное возникновение зрительно-пространственных и зрительно-моторных преобразований, происходящих в *V6A* — поведение, полезное для управления целенаправленным движением руки [39].

В области *PEc* функциональные свойства зрительных нейронов очень похожи на таковые в области *V6A*, единственное различие заключается в их распространенности в общей популяции клеток. В то время как в *V6A* зрительные клетки составляют около 60% от общего числа, в *PEc* они составляют 40% от общей популяции клеток [31]. Остальные 60% нейронов *PEc* являются соматосенсорными или соматомоторными по своей природе, как и около 40% клеток *V6A*. Однако соматосенсорные и соматомоторные нейроны демонстрируют значительные различия в этих двух областях. В то время как в *V6A* представлены только верхние конечности, в *PEc* представлены как верхние, так и нижние конечности [31]. Поэтому было сделано предположение, что *V6A* участвует в управлении захватом объекта, выполняемом верхними конечностями, а *PEc* — в управлении взаимодействием руки/ног с объектами окружающей среды и при передвижении [31]. Исследование с использованием нейровизуализации у людей подтверждает это предположение для гомологичных областей человеческого мозга, показывая, в частности, что предполагаемый человеческий гомолог *PEc* реагирует как на движения рук и ног, так и на зрительную стимуляцию области, аналогичной области *PEc* макаки [40].

Как упоминалось выше, в области *PE* зрительные клетки практически отсутствуют, и большинство нейронов реагируют на проприоцептивную стимуляцию [41]. Было обнаружено, что в *PE* существует грубое топографическое изображение тела, в котором преобладают верхние конечности, в то время как ноги представлены в меньшей степени [32].

Исследования, проведенные с использованием инъекций ретроградных нейрональных индикаторов, позволили определить кортикальные входы для *SPL* [6, 34]. Аfferенты к *SPL* находятся в строгом соответствии с функциональным градиентом, наблюдаемым в этой структуре, при этом в каудальной части преобладают зрительные свойства и зрительные аfferенты, которые исходят из первичной зрительной коры, а также из многих экстрастриатных зрительных областей теменной коры, а в самой передней части *SPL* преобладают соматосенсорные свойства и аfferенты от первичной соматосенсорной коры, от некоторых областей теменной коры как верхних, так и нижних теменных долек, а также моторные аfferенты от первичной моторной и премоторной областей [32]. Кроме того, как уже давно известно, *SPL* макаки получает таламический вход от пульвинарного комплекса и латерального заднего ядра, а также от нескольких других таламических ядер [42].

В целом, области *SPL* получают и зрительные, и сенсомоторные аfferенты, полезные по своим

функциональным свойствам, при этом явно прослеживается функциональная тенденция от зрительного входа сзади, в *V6*, к соматосенсорному/соматомоторному входу спереди, в *PE*. Стоит отметить, что “чистая” зрительная область *V6* получает не только зрительные входы, но и входы от бимодальных областей коры и ядер таламуса. Точно так же соматосенсорная область *PE* получает афференты как от соматосенсорной, так и от бимодальной кортикальных областей и ядер таламуса [6]. Возможно, однако, что только зрительные нейроны из бимодальных областей посылают проекцию в *V6* и точно так же только соматосенсорные входы достигают области *PE* из бимодальных областей.

Таким образом, как анатомические, так и физиологические данные свидетельствуют в пользу того, что *SPL* представляет собой интерфейс между зрительными и соматосенсорными кортикальными областями и участвует в контроле движений во время схватывания объекта, начиная с направления движения руки и заканчивая формированием кисти руки в соответствии с формой объекта, а также может участвовать в управлении взаимодействия рук и ног с окружающими объектами и при передвижении в пространстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературных данных об интеграции вестибулярного, зрительного и проприоцептивного входов в различных областях коры мозга и характера их взаимодействия показал, что, несмотря на обилие исследований многочисленных областей коры, имеющих вестибулярные, зрительные и соматосенсорные входы, их функции и связи недостаточно изучены и понятны [43]. Одна и та же информация о самодвижении представлена в нескольких, анатомически разнообразных корковых областях, что позволяет предположить, что эта информация в разных областях мозга используется для разных целей, а множественность представления сигналов в различных областях коры является, по-видимому, ведущим принципом двигательной организации у человека и животных [2]. Можно предположить, что обмен и распределение информации между областями мозга, вероятно, модулируется требованиями задачи. Чтобы понять это, а также то, как мозг преобразует сенсорные входные данные в поведенческий формат, в будущих исследованиях необходимо сочетать сложные естественные задачи с нормативными моделями поведения [44].

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 63.1.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Feldman A.G., Zhang L.* Eye and head movements and vestibulo-ocular reflex in the context of indirect, referent control of motor actions // *J. Neurophysiol.* 2020. V. 124. № 1. P. 115.
2. *Smith A.T., Greenlee M.W., DeAngelis G.C., Angelaki D.E.* Distributed visual–vestibular processing in the cerebral cortex of man and macaque // *Multisens. Res.* 2017. V. 30. № 2. P. 91.
3. *Chen A., DeAngelis G.C., Angelaki D.E.* A comparison of vestibular spatiotemporal tuning in macaque parieto-insular vestibular cortex, ventral intraparietal area, and medial superior temporal area // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 8. P. 3082.
4. *Avila E., Lakshminarasimhan K.J., DeAngelis G.C., Angelaki D.E.* Visual and vestibular selectivity for self-motion in macaque posterior parietal area 7a // *Cerebr. Cortex.* 2019. V. 29. № 9. P. 3932.
5. *Smith A.T.* Cortical visual area CSv as a cingulate motor area: a sensorimotor interface for the control of locomotion // *Brain Struct. Funct.* 2021. V. 226. № 9. P. 2931.
6. *Gamberini M., Passarelli L., Filippini M. et al.* Vision for action: thalamic and cortical inputs to the macaque superior parietal lobule // *Brain Struct. Funct.* 2021. V. 226. № 9. P. 2951.
7. *Wilber A.A., Skelin I., Wu W., McNaughton B.L.* Laminar organization of encoding and memory reactivation in the parietal cortex // *Neuron.* 2017. V. 95. № 6. P. 1406.e5.
8. *Kondo H., Saleem K.S., Price J.L.* Differential connections of the perirhinal and parahippocampal cortex with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys // *J. Comp. Neurol.* 2005. V. 493. № 4. P. 479.
9. *Barrow C.J., Latto R.* The role of inferior parietal cortex and fornix in route following and topographic orientation in cynomolgus monkeys // *Behav. Brain Res.* 1996. V. 75. № 1–2. P. 99.
10. *Raffi M., Siegel R.M.* A functional architecture of optic flow in the inferior parietal lobule of the behaving monkey // *PLoS One.* 2007. V. 2. № 2. P. e200.
11. *Pouget A., Sejnowski T.J.* Spatial transformations in the parietal cortex using basis functions // *J. Cogn. Neurosci.* 1997. V. 9. № 2. P. 222.
12. *Rozzi S., Calzavara R., Belmalih A. et al.* Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey // *Cerebr. Cortex.* 2006. V. 16. № 10. P. 1389.
13. *Snyder L.H., Grieve K.L., Brotchie P., Andersen R.A.* Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex // *Nature.* 1998. V. 394. № 6696. P. 887.
14. *Britten K.H.* Mechanisms of self-motion perception // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. V. 31. P. 389.
15. *Chen A., DeAngelis G.C., Angelaki D.E.* Functional specializations of the ventral intraparietal area for multisensory heading discrimination // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 8. P. 3567.
16. *Medendorp W.P., Heed T.* State estimation in posterior parietal cortex: Distinct poles of environmental and

- bodily states // *Prog. Neurobiol.* 2019. V. 183. P. 101691.
17. *Dukelow S.P., DeSouza J.F.X., Culham J.C. et al.* Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. № 4. P. 1991.
 18. *Wall M.B., Smith A.T.* The representation of egomotion in the human brain // *Cur. Biol.* 2008. V. 18. № 3. P. 191.
 19. *Antal A., Baudewig J., Paulus W., Dechent P.* The posterior cingulate cortex and planum temporale/parietal operculum are activated by coherent visual motion // *Vis. Neurosci.* 2008. V. 25. № 1. P. 17.
 20. *Wada A., Sakano Y., Ando H.* Differential responses to a visual self-motion signal in human medial cortical regions revealed by wide-view stimulation // *Front. Psychol.* 2016. V. 7. P. 309.
 21. *Pitzalis S., Serra C., Sulpizio V.C. et al.* Neural bases of self- and object-motion in a naturalistic vision // *Hum. Brain Map.* 2020. V. 41. № 4. P. 1084.
 22. *Smith A.T., Beer A.L., Furlan M., Mars R.B.* Connectivity of the cingulate sulcus visual area (CSv) in the human cerebral cortex // *Cereb. Cortex.* 2018. V. 28. № 2. P. 713.
 23. *Cottureau B.R., Smith A.T., Rima S. et al.* Processing of egomotion-consistent optic flow in the rhesus macaque cortex // *Cereb. Cortex.* 2017. V. 27. № 1. P. 330.
 24. *Picard N., Strick P.L.* Imaging the premotor areas // *Cur. Opin. Neurobiol.* 2001. V. 11. № 6. P. 663.
 25. *Fetsch C.R., DeAngelis G.C., Angelaki D.E.* Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. № 6. P. 429.
 26. *Habas C.* Functional connectivity of the human rostral and caudal cingulate motor areas in the brain resting state at 3T // *Neuroradiol.* 2010. V. 52. № 1. P. 47.
 27. *Serra C., Galletti C., Di Marco S. et al.* Egomotion-related visual areas respond to active leg movements // *Hum. Brain Map.* 2019. V. 40. № 11. P. 3174.
 28. *Graziano M.S.A., Cooke D.F., Taylor C.S.R.* Coding the location of the arm by sight // *Science.* 2000. V. 290. № 5497. P. 1782.
 29. *Galletti C., Fattori P.* The dorsal visual stream revisited: stable circuits or dynamic pathways? // *Cortex.* 2018. V. 98. P. 203.
 30. *Galletti C., Fattori P., Gamberini M., Kutz D.F.* The cortical visual area V6: brain location and visual topography // *Eur. J. Neurosci.* 1999. V. 11. № 11. P. 3922.
 31. *Gamberini M., Dal B.G., Breveglieri R. et al.* Sensory properties of the caudal aspect of the macaque's superior parietal lobule // *Brain Struct. Funct.* 2018. V. 223. № 4. P. 1863.
 32. *De Vitis M., Breveglieri R., Hadjidimitrakis K. et al.* The neglected medial part of macaque area PE: segregated processing of reach depth and direction // *Brain Struct. Funct.* 2019. V. 224. № 7. P. 2537.
 33. *Galletti C., Fattori P.* Neuronal mechanisms for detection of motion in the field of view // *Neuropsychologia.* 2003. V. 41. № 13. P. 1717.
 34. *Gamberini M., Passarelli L., Fattori P., Galletti C.* Structural connectivity and functional properties of the macaque superior parietal lobule // *Brain Struct. Funct.* 2020. V. 225. № 4. P. 1349.
 35. *Fattori P., Breveglieri R., Bosco A. et al.* Vision for prehension in the medial parietal cortex // *Cereb. Cortex.* 2017. V. 27. № 2. P. 1149.
 36. *Pitzalis S., Hadj-Bouziane F., Dal Bò G. et al.* Optic flow selectivity in the macaque parieto-occipital sulcus // *Brain Struct. Funct.* 2021. V. 226. № 9. P. 2911.
 37. *Di Marco S., Fattori P., Galati G. et al.* Preference for locomotion-compatible curved paths and forward direction of self-motion in somatomotor and visual areas // *Cortex.* 2021. V. 137. P. 74.
 38. *Hadjidimitrakis K., Bertozzi F., Breveglieri R. et al.* Temporal stability of reference frames in monkey area V6A during a reaching task in 3D space // *Brain Struct. Funct.* 2017. V. 222. № 4. P. 1959.
 39. *Diomedes S., Vaccari F.E., Filippini M. et al.* Mixed selectivity in macaque medial parietal cortex during eye-hand reaching // *iScience.* 2020. V. 23. № 10. P. 101616.
 40. *Pitzalis S., Serra C., Sulpizio V. et al.* A putative human homologue of the macaque area PEc // *Neuroimage.* 2019. V. 202. P. 116092.
 41. *Rathelot J.A., Dum R.P., Strick P.L.* Posterior parietal cortex contains a command apparatus for hand movements // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017. V. 114. № 16. P. 4255.
 42. *Passarelli L., Gamberini M., Fattori P.* The superior parietal lobule of primates: A sensory-motor hub for interaction with the environment // *J. Integr. Neurosci.* 2021. V. 20. № 1. P. 157.
 43. *Cullen K.E.* Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action // *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. V. 20. № 6. P. 346.
 44. *Lakshminarasimhan K.J., Pouget A., DeAngelis G.C. et al.* Inferring decoding strategies for multiple correlated neural populations // *PLoS Comput. Biol.* 2018. V. 14. № 9. P. e1006371.

Integration of Vestibular, Visual and Proprioceptive Inputs in the Cerebral Cortex during Movement Control

A. M. Badakva^a, N. V. Miller^a, *, L. N. Zobova^a

^aInstitute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia

*E-mail: nvmiller@mail.ru

The review of the literature data is devoted to the integration of vestibular, visual and proprioceptive inputs in various areas of the cerebral cortex in humans and monkeys during movement control. Despite the abun-

dance of studies of numerous areas of the cortex with vestibular and sensorimotor inputs, their functions and connections are insufficiently studied and understood. The review provides a relatively detailed analysis of data from recent studies of three areas of the cortex involved in motion control: region 7a of the posterior parietal cortex, in which responses to a combined visual-vestibular stimulus tended to dominate the vestibular input over the visual one; the visual region of the cingulate sulcus, which presumably integrates not only visual and vestibular afferent signals, but also proprioceptive signals from the lower limbs, thereby providing interaction between the sensory and motor systems during locomotion; and the area of the superior parietal lobule, in which the visual and somatic inputs interact, allowing you to control behavior when reaching and grasping an object. It is concluded that it is necessary to combine complex natural tasks with normative behavioral models in future research in order to understand how the brain converts sensory input data into a behavioral format.

Keywords: cerebral cortex, integration of vestibular, visual and proprioceptive inputs, region 7a of the posterior parietal cortex, visual region of the cingulate sulcus, superior parietal lobule, self-movement.

УДК 612.821

МЕХАНИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

© 2023 г. Е. Н. Павлюкова¹*, М. В. Колосова²,
Г. В. Неклюдова¹, Р. С. Карпов¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия

*E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 22.09.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Рождение увеличивающегося числа недоношенных и маловесных детей при современном уровне развития медицины требует развития фундаментальных представлений о физиологии сердечно-сосудистой системы при преждевременных родах в анамнезе с точки зрения пре- и постнатального онтогенеза. Крайне необходимо практикующим врачам неонатологам, педиатрам, терапевтам, кардиологам, репродуктологам и т.д. совершенствовать традиционные представления о механизмах поражения сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов, поскольку установлено, что именно эта клиническая подгруппа характеризуется повышенными рисками ранних дебютов патологии сердца и сосудов, а также высоким уровнем смертности во взрослом возрасте. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы в условиях недоношенности могут возникнуть на различных уровнях интеграции организма (молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, уровне функциональных систем, организменном). Применение современной неинвазивной технологии «след пятна» позволяет изучить особенности сегментарной деформации и многообразия форм торсионной механики левого желудочка в период постнатального роста и развития у преждевременно рожденных детей. Оптимизация исследовательского и диагностического процессов в области механики детского сердца во внутриутробный и постнатальный периоды с точки зрения прогрессивных данных по анатомии, гистологии, клинической биохимии позволяет изучить природу различных контрактильно-ротационных моделей, а также обоснованно предположить вклад фиброзного скелета детского сердца в формирование «детских типов» скручивания левого желудочка. Поиск и разработка информативных критериев ранней диагностики латентной субклинической дисфункции сердца в детском возрасте с учетом возможностей неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» (анализ типов вращательного движения, определение областей сниженной продольной деформации левого желудочка), основанных на актуальных положениях доказательной медицины, стали вполне возможны в современных условиях и демонстрируются авторами в настоящем обзоре. Предложенная читателям информация позволит расширить представления по физиологии и патофизиологии детского сердца при преждевременных родах в анамнезе, имея в виду, тот факт, что недоношенность считается хроническим состоянием.

Ключевые слова: детское сердце, недоношенные дети, сократимость левого желудочка сердца, полярные карты, фиброзный скелет.

DOI: 10.31857/S0131164622600392, **EDN:** MJBCPB

Рождение увеличивающегося числа недоношенных и маловесных детей при современном уровне развития медицины (неонатологии, педиатрии, кардиологии) требует совершенствования традиционных представлений о физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы с точки зрения постнатального онтогенеза в детском возрасте вообще и в данной категории пациентов в частности, поскольку установлено, что именно этой клинической подгруппе свойствен-

ны повышенные риски ранних дебютов патологии сердца и сосудов, а также высокий уровень смертности во взрослом возрасте [1–3]. Важную роль в формировании новых знаний фундаментального характера по физиологии и патофизиологии сердца играют представления о становлении сократимости (контрактильности) миокарда, скручивании и раскручивании левого желудочка (ЛЖ) — феномене разнонаправленного движения базальных и апикальных отделов ЛЖ в систолу и

диастолу при условии наличия фактора недоношенности. Интерпретация данных о строении и функции сердца в детском возрасте, включая механику ЛЖ, с привлечением знаний современной клинической анатомии, гистологии, биохимии позволяет существенно расширить имеющиеся традиционные представления о процессах пре- и постнатального роста и развития, механике детского сердца, диагностировать латентную субклиническую дисфункцию ЛЖ [4–6].

Фундаментальным постулатом механики детского сердца является положение о структурной основе вращательного движения ЛЖ – спиральной ориентации мышечных волокон ЛЖ, детально описанной развивающейся ленточной теорией сердца *F. Torrent-Guasp* [7–10]. Согласно представлению о спиральной организации ЛЖ, ротация верхушки по отношению к основанию “против часовой стрелки” в систолу приводит к скручиванию ЛЖ, а в диастолу – к раскручиванию (смена вращения на уровне базальных сегментов в систолу с направления “по часовой стрелке” (“*clockwise*”) на направление “против часовой стрелки” (“*counterclockwise*”) в диастолу, а на уровне апикальных сегментов – с “*counterclockwise*” в систолу на “*clockwise*” в диастолу) [9, 10]. Именно скручивающее (вращательное) движение ЛЖ является важнейшим, эволюционно целесообразным механизмом сердечной биомеханики [11, 12]. Изучение характеристик систолического сокращения (движения “подобно отжиму мокрого полотенца”), обеспечивающего формирование эффективной работы ЛЖ, и природы его формирования [9, 10] в постнатальный период у детей, рожденных преждевременно, – представляется весьма актуальной задачей, позволяющей расширить и детализировать традиционные представления о механике контрактильности ЛЖ, существенно дополнив фундаментальные знания по вопросу физиологии и патофизиологии детского возраста [13, 14].

Важную роль в реализации механизмов формирования “детских” типов скручивания ЛЖ (движение в систолу базальных и апикальных отделов ЛЖ “против часовой стрелки”), по нашему мнению, играет не только организация мышечных волокон базальных отделов ЛЖ, традиционно описываемая ленточной теорией *F. Torrent-Guasp* [7] в современной интерпретации [8–10], подразумевающей концепцию обозначения доминирующего направления мышечных пучков [8, 15], но и фиброзный скелет (ФС) сердца у преждевременно рожденных детей [16–19].

Фиброзный скелет взрослого и детского сердца – вклад в биомеханику левого желудочка

Фиброзный (опорный) скелет (ФС) сердца у взрослых людей образован фиброзными кольцами (ФК) между предсердиями и желудочками, а

также плотной соединительной тканью в устьях крупных сосудов [6, 20]. ФС лучше всего определить “как ткань в основании сердца, состоящую из плотных коллагеновых волокон, которая остается неподвижной относительно функционально подвижных частей сердца, а именно миокарда, створок клапанов и эластичных растяжимых артерий” [17–19]. Фиброзный (волоконистый) скелет сердца, имея сложное пространственное положение, не только формирует, но и является основой для прикрепления ФК клапанов [9, 10, 18, 21] (рис. 1). Считается, что миокард анатомически не может быть “подвешен” и/или свободно расположен в грудной полости, так как невозможно в таком случае обеспечить выброс крови со скоростью 300 см/с. Следовательно, должна быть точка прикрепления или точка опоры сердца (опорная точка рычага) (*cardiac fulcrum – supporting point of leverage*). В точке опоры мышечные волокна сердца должны “переплетаться” с соединительной (хондронидной) или костной тканью (экспериментальные данные) [9]. Гистологический анализ ФС сердца взрослого человека выявил плотную соединительную ткань с эластическими волокнами [22], а анализ точки опоры (*cardiac fulcrum*) показал наличие коллагенового матрикса (*tendinous collagenous matrix*) [9].

ФС и его составные элементы, включая *cardiac fulcrum*, выполняют функцию своеобразной точки опоры для кардиомиоцитов [9], формирующих стенки камеры ЛЖ, обеспечивая возникновение вращательного движения базальных сегментов на уровне митрального клапана (МК) ЛЖ в систолу (“по часовой стрелке”) и в диастолу (“против часовой стрелки”) при “взрослом” типе скручивания, формируя движение “подобно отжиму мокрого полотенца” [6, 9, 10].

Правое и левое ФК наиболее близко располагаются друг к другу позади аорты. В этой зоне в результате соединения ФК аорты, правого и левого фиброзных треугольников и ФК предсердно-желудочковых отверстий образуется фиброзный центр сердца, сросшийся сверху с межпредсердной перегородкой, а снизу с перепончатой частью межжелудочковой перегородки (МЖП). От ФК пучки коллагеновых волокон распространяются медиально в створки предсердно-желудочковых клапанов, а латерально в пучки миокарда. Все это придает большую прочность указанной опорной зоне, что побудило называть ФК фиброзно-хрящевыми, или мозолистыми кольцами [6, 23, 24].

ФК у взрослых и детей по данным гистотопографических исследований имеют неидентичное строение. У взрослых людей ФК МК включает однородные толстые пучки коллагеновых волокон, между которыми располагаются единичные фибробласты [23, 25]. С увеличением возраста у взрослого человека содержание коллагена увели-

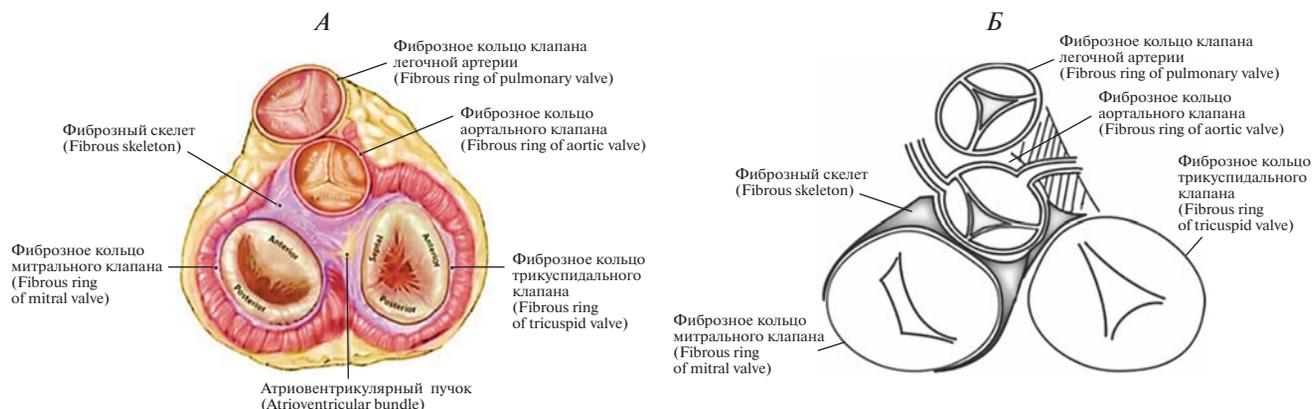


Рис. 1. Поперечный разрез сердца на уровне фиброзных колец клапанов (А).
 Б – схема строения фиброзного скелета сердца по [23]. Точка опоры (*Cardiac fulcrum*) (заштрихованная область) [6, 9, 10].

чивается, а эластических компонентов уменьшается (дегенерируют) [26]. В группе новорожденных и детей первых лет жизни ФК состоят из тонких пучков коллагеновых и небольшого количества эластических волокон, расположенных рыхло; среди пучков имеется значительное количество фиброцитов [23, 25]. Данные гистологические особенности объясняют относительную легкость расширения ФК у детей [27]. В старших возрастных группах у детей и подростков в ФК МК пучки коллагеновых волокон становятся толще, а количество эластических волокон и фиброцитов уменьшается [23, 25, 27].

ФК МК у взрослого человека представляет собой прерывистую полосу соединительной ткани, определяемую в некоторых частях прикрепления задней створки, между двумя волокнистыми треугольниками, что имеет функциональную целесообразность, поскольку во время диастолы форма ФК МК становится круглой; во время систолы – седловидной [28]. В настоящее время выявлено несколько вариантов строения ФК МК, различающихся по степени развития фиброзных компонентов, выраженности коллагена в ФК МК (от идентифицируемой структуры до тонких нитей и волокон) [21, 22, 29, 30].

ФС сердца человека состоит из нескольких частей, которые формируются в эмбриональный период из разных, главным образом, внесердечных источников [31]. Фиброзный остов детского сердца, определяясь в образцах сердец плодов на 12–16-й гестации [32], продолжает формироваться и интенсивно созревать в дальнейшем во внутриутробный период [16, 33, 34] на фоне увеличения длины (от 6.8 ± 0.8 мм на 10-й нед. до 40.9 ± 5.2 мм на 38-й нед. беременности) и ширины сердца (от 7.34 ± 0.13 мм на 5–8-й нед. до 40 мм на 38-й нед. беременности) [35]. К сроку гестации 16–22 нед. у плодов предсердно-желудочковые

клапаны полностью сформированы, четко визуализируются все четыре компонента клапанного аппарата (створки, сухожильные хорды, папиллярные мышцы и ФК). Границы и размеры предсердно-желудочкового отверстия определяются ФК, которое у плода чаще имеет округлую форму, длина окружности левого предсердно-желудочкового отверстия колеблется в пределах 14–18 мм [36]. Волокна миокарда предсердий и желудочков плода вплетаются в четко дифференцируемое левое ФК [33]. Внутриутробно у плода атриовентрикулярные кольца находятся в одной плоскости, но у взрослого человека митральный клапан лежит на линии, проведенной под углом 45° к сагитальной плоскости [6, 37] или к вертикали, опущенной от нижней точки дуги артериального конуса [17, 21, 27]. Процесс роста и развития ФС сердца активно продолжается у детей и в постнатальный период [9, 16, 23, 38, 39].

Обсуждая детали образования “детских” типов вращательной механики ЛЖ (характеризующихся движением базальных и апикальных отделов ЛЖ в систолу “против часовой стрелки”) уместно отметить следующие моменты: обнаруженная стадийность в развитии соединительнотканного остова миокарда позволяет считать, что “в пренатальном периоде онтогенеза и у новорожденных в отдельных структурах мягкого остова сердца (ФК и треугольниках, центральном фиброзном теле) выявляется “хондроидная” ткань [9, 10], эмбриональная аваскулярная разновидность соединительной ткани с гистотопографическими особенностями качественного и количественного распределения клеточного и волокнистого состава. С нарастанием срока гестации увеличивается содержание волокон и клеточных элементов в мягком остове сердца при соответственном уменьшении объема основного межклеточного вещества. К рождению процесс формирования дефи-

нитивного строения фиброзных треугольников, колец и центрального фиброзного тела не завершен” [34]. Структурная организация соединительнотканного остова различается по пространственной ориентации волокнистого каркаса, его прочности, по составу и количественным характеристикам составляющих его волокон, клеточных структур и основного вещества. Анализ архитектоники соединительнотканного остова миокарда позволяет рассматривать его как коллагеново-эластический, смешанной конструкции [34].

Кроме того, состав, организация, механические свойства и функция экстрацеллюлярного матрикса во время эмбрионального развития и в зрелом взрослом сердце довольно отчетливо различаются: эмбриональный экстрацеллюлярный матрикс временный, подвергается постоянному и быстрому ремоделированию для размещения клеток, их миграции, изменения формы, что требуется для развивающихся органов, и, как следствие, обычно содержит компоненты, которые мягче, менее структурированы и более подвижны, чем во взрослом экстрацеллюлярном матриксе, который имеет большие волокна, больше перекрестных связей и сложную иерархическую структуру для поддержания механической целостности зрелого органа [22, 40–42].

Центральное фиброзное тело у плодов и детей клиновидной формы, занимает более горизонтальную позицию по сравнению с взрослыми, состоит из соединительной ткани, в нем определяются единичные миофибробласты [43]. Центральное фиброзное тело у детей в возрасте до одного года имеет признаки эмбрионального строения, в его составе также определяются свободно переплетенные волокна соединительной ткани, большее количество кислых мукополисахаридов по сравнению со взрослыми, при этом не содержится “настоящей хрящевой ткани”; кардиомиоциты “проникают” в центральное фиброзное тело [16, 44].

В составе ФС человека иногда встречаются хрящевые пластинки [20]. Проведенными комплексными исследованиями установлено, что на формировании контрактильно-ротационных процессов ЛЖ оказывает влияние недавно описанный элемент фиброзного скелета сердца – *cardiac fulcrum* (точка опоры), расположенный у аорты [9, 10] (рис. 1). “Точка крепления или точка опоры сердца” (*cardiac fulcrum (supporting point of leverage)*) [9, 10] – фиксированная область, позволяющая осуществиться скручиванию (вращению в противоположных направлениях основания и верхушки ЛЖ, движению подобному “отжиму мокрого полотенца”, облегчающему изгнание содержимого ЛЖ) [9, 10, 13]. Изучение сердца десятилетнего ребенка позволило обнаружить и описать в области *cardiac fulcrum* миксоидно – хрящевое об-

разование диаметром примерно два сантиметра. Аналогичное по структуре и локализации образование найдено в сердце 23-недельного плода человека (*characteristic prechondroid bluish areas in a myxoid stroma*) [9, 10, 45]. В сухожильном матриксе *cardiac fulcrum* хорошо определялись волокна миокарда [9, 10]. Важность вышеупомянутой анатомической структуры (*cardiac fulcrum*) для человека в плане понимания физиологии и механизмов формирования патологии сердца [46] подтверждена экспериментально [47–49].

Приведенные выше факты позволяют обоснованно предположить, что гистотопографические признаки ФС влияют на его опорные (механические) свойства, внося весьма существенный вклад в формирование особенностей механики ЛЖ в процессе постнатального онтогенеза у преждевременно рожденных детей [20].

Основные дефиниции теории биомеханики левого желудочка – технология *Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*

Детально оценить тонкую механику ЛЖ в детском возрасте стало возможным при использовании в неонатологии, педиатрии, кардиологии новой ультразвуковой неинвазивной технологии “след пятна” (*Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*). Данный метод неинвазивной диагностики основан на анализе пространственного смещения (трекинга) спеклов – “пятен” (точек), возникающих вследствие взаимодействия ультразвукового луча с волокнами миокарда детского сердца и воспроизводимых в серошкальном изображении [12, 49]. Спеклы представляют собой ультразвуковой отпечаток (“рисунок акустических пятен” (*speckle pattern*)), они отслеживаются и фиксируются в течение сердечного цикла с помощью программного обеспечения, что позволяет вычислить важнейшие параметры контрактильности (сокращения) – деформацию (*Strain*), скорость деформации (*Strain rate*) выбранных сегментов миокарда, вращение (*Rotation*), скручивание (*Twist* – разность между значениями вращения верхушечных и базальных сегментов систолу) и раскручивание (*Untwist* – разность между величинами скоростей вращения верхушечных и базальных сегментов в период ранней диастолы) ЛЖ [7, 8, 12–14, 49, 50].

Традиционно считалось, что существуют две различные модели апикального и базального вращения ЛЖ, трансформирующиеся в период от детства до зрелого возраста (рис. 2) [51]. У детей, рожденных доношенными, требуется порядка десяти–пятнадцати лет для “переключения” направление вращения ЛЖ на уровне базальных сегментов (области митрального клапана) с модели вращения “против часовой стрелки” (“*counter-*

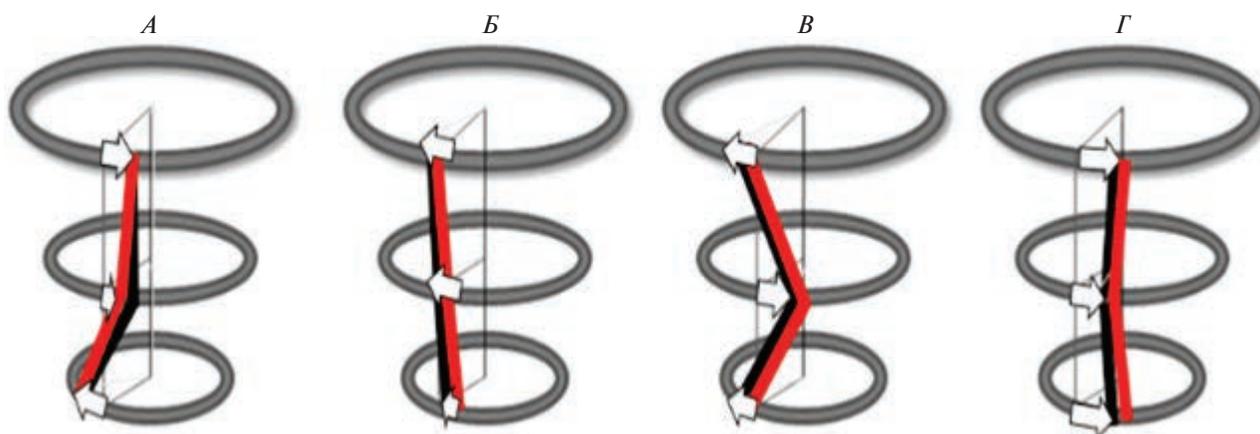


Рис. 2. Направление движения базальных, апикальных сегментов левого желудочка (ЛЖ) и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов) [14, 50].

A – 1-й тип, “взрослый”, характеризуется движением апикальных сегментов “против часовой стрелки”, движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц – “по часовой стрелке”; *B* – 2-й тип, “детский”, однонаправленное вращение ЛЖ “против часовой стрелки” на уровне базальных, апикальных сегментов и на уровне папиллярных мышц; *B* – 3-й тип, “детский”, однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов “против часовой стрелки”, а на уровне папиллярных мышц – “по часовой стрелке”; *Г* – 4-й тип, “реверсивный”, направление движения “по часовой стрелке” на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц.

clockwise”) на вращение “по часовой стрелке” (“*clockwise*”) [51].

Современными исследованиями с применением технологии *Speckle Tracking Imaging* установлено, что рост и развитие сердца у детей, рожденных доношенными и недоношенными [14, 50, 52–54], характеризуется одновременным существованием четырех типов скручивающего движения ЛЖ. Для трансформации выявленных типов скручивающего движения ЛЖ требуется порядка трех лет у рожденных доношенными детьми и подростков. Кроме того, в процессе постнатального роста и развития у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, установлено увеличение количества клинических наблюдений с “детскими” типами вращательного движения ЛЖ (движение в систолу базальных и апикальных отделов ЛЖ “против часовой стрелки”, “*counterclockwise*”), не встречающимися у здоровых взрослых добровольцев. В норме у взрослых людей движение в систолу базальных отделов ЛЖ происходит “по часовой стрелке” (“*clockwise*”), а апикальных отделов – “против часовой стрелки” (“*counterclockwise*”) [51–54] (рис. 2, 3).

Рост, особенности строения детского сердца при недоношенности и сократимость левого желудочка

Формирование вращательной механики ЛЖ и деформационных процессов ЛЖ определяется 3D-архитектоникой детского сердца (ориентацией

мышечных волокон), процессами продолжающейся тканевой дифференцировки [8–10, 13, 39, 55] и роста детского сердца в условиях недоношенности. Известно, что параметры сердца человека во время пренатального онтогенеза изменяются циклично – периоды активного увеличения массы сердца и его линейных размеров сменяются периодами относительной стабилизации. На этапах эмбрионального и раннего плодного периодов преобладает тенденция опережающего роста сердца в длину над ростом в ширину. Масса сердца к концу 5-й нед. эмбрионального развития составляет 0.009 г, к концу эмбрионального периода (8-я нед.) – 0.03 г, на 12-й нед. составляет 0.37 г. С 18-й по 26-ю нед. плодного периода наблюдалось равномерное увеличение массы сердца – до 6.48 г. На 36-й нед. пренатального онтогенеза масса сердца составляет порядка 9.87 г [35]. Рост сердца ребенка после рождения происходит неравномерно – быстрее всего растет сердце в длину, что приводит к изменению его пропорций. Масса желудочков нарастает в большей степени, нежели масса предсердий; отношение между ними у новорожденного и грудного ребенка составляет 4–5 : 1, а у подростка достигает 6 : 1 [38]. Длина сердца на 5-й нед. эмбрионального развития равна 3.6 ± 0.3 мм, ширина – 3.0 ± 0.1 мм, к 40-й нед. внутриутробного развития длина сердца плода составляла 42.2 ± 5.1 мм, ширина – 42.9 ± 4.7 мм [35]. Сердце новорожденного гистоморфологически не отличается от сердца плода в последние месяцы внутриутробного развития, имеет округлую форму, его продольные и попе-

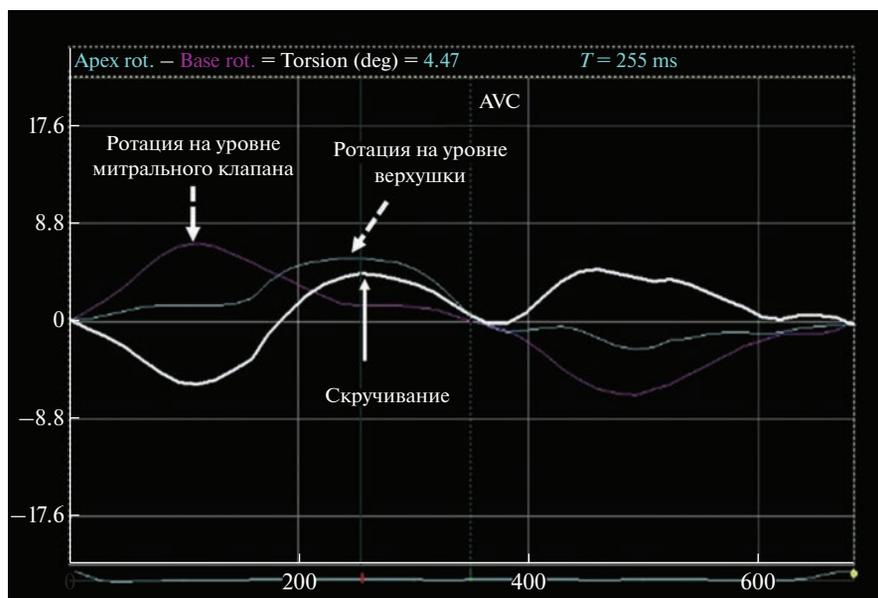


Рис. 3. Кривые ротации и скручивания левого желудочка (ЛЖ) при “детском” типе (технология *Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*).

Представлены данные ребенка С. 4-х лет, рожденного недоношенным на сроке гестации 29 нед., с массой при рождении 1250 г. Согласно предложенной ранее классификации вариантов скручивающего движения ЛЖ сердца в систолу у детей [14, 50], “детским” (2-м) типом скручивания ЛЖ предложено считать вариант, когда происходит однонаправленное вращение ЛЖ в систолу “против часовой стрелки” (положительные значения кривых) на уровне базальных (митрального клапана) и апикальных (верхушки) сегментов ЛЖ. На рисунке показаны кривые ротации и скручивания ЛЖ при “детском” типе. Обе кривые ротации на уровне базальных и апикальных сегментов находятся выше изолинии в конце систолы (белая короткая стрелочка), т.е. имеют положительное значение (собственные данные).

речные размеры почти равны [23, 35, 56, 57]. “Вес сердца новорожденного колеблется в диапазоне от 16 до 24 г, к 8 мес. вес удваивается, к двум-трем годам утраивается, к пяти годам увеличивается в четыре раза, а к 16 годам – в одиннадцать раз” [35, 57].

МК в плодном периоде онтогенеза содержит все основные структуры. ФК клапана в исследуемом периоде в области задней створки четко дифференцируется и имеет толщину 1.35 ± 0.13 мм, передняя створка отделена от ФК нечетко. Среднее значение длины периметра ФК в 16–17 нед. равно 14.10 ± 0.33 мм, к 22 нед. достигает 17.61 ± 0.44 мм при темпе прироста 36.06%. Среднее значение диаметра левого предсердно-желудочкового отверстия на протяжении изучаемого периода увеличивается с 3.79 ± 0.17 мм в 16–17 нед. до 5.45 ± 0.21 мм в 22 нед. В начале данного периода среднее значение площади внутреннего просвета левого предсердно-желудочкового отверстия составляет 11.83 ± 0.54 мм², в 18–19 нед. становится равным 15.94 ± 0.50 мм², на сроке 20–21 нед. достигает 19.63 ± 0.63 мм², к 22 нед. увеличивается до 24.6 ± 0.55 мм² [33]. У детей толщина передней части ФК МК, связанной с левым фиброзным треугольником, составляет 0.1–0.5 мм, ширина 0.2–0.6 мм, толщина задней ветви 0.1–0.4 мм, ширина 0.2–0.5 мм. При этом у мальчиков

размеры ветвей ФК несколько больше, чем у девочек [23]. Площадь МК у новорожденного – $1.18–1.49$ см², у взрослого – $4–6$ см² [27].

“Существует 3 периода, когда рост сердца детей идет с максимальной скоростью: первые два года жизни, от 12 до 14 лет и от 17 до 20 лет. В период с 3 до 7–8 лет при относительно медленном темпе роста массы сердца происходят его окончательная тканевая дифференцировка, обогащение соединительной и эластической тканью, дальнейшее утолщение мышечных волокон” [38].

Этапы постнатального развития сердца включают ряд периодов, которые отличаются разным уровнем и скоростью гистогенетических процессов: до двух лет идет довольно быстрый темп роста и дифференцировки. Мышечные волокна сердца очень тонкие, слабо ограничены друг от друга, придавая миокарду вид все еще малодифференцированного образования; недостаточно выражена продольная фибриллярность; незначительна поперечная исчерченность; мышечные клетки богаты ядрами. В ходе постнатального онтогенеза количество ядер в мышечных клетках уменьшается, но увеличивается их объем. Мышечные волокна особенно увеличиваются в толщину от 8–9 мкм у детей до 2 лет и до 15 мкм у взрослых. В период от 2 до 10 лет жизни дифференцировка продолжается более медленным тем-

пом. Увеличивается толщина мышечных волокон и количество соединительной ткани; усиливается эластический аппарат сердца; увеличивается толщина миокарда, главным образом за счет развития циркулярного слоя. В эндокарде формируется гладкомышечный слой; волокна проводящей системы дифференцируются быстрее типичных волокон миокарда; калибр ствола проводящей системы относительно велик. В пубертатный период темп изменений вновь нарастает, резко увеличивается диаметр волокон, завершается оформление внутренних сосудов, клапанов и нервного аппарата. Полностью формирование сердца завершается уже у взрослого человека к 27–30 годам [35, 58].

“Развитие сосудистой сети сердца в первые годы жизни происходит сравнительно быстро — увеличивается и нарастает количество эластических и коллагеновых волокон сосудистой стенки, объем мышечной оболочки крупных сосудов; развивается интима и ее субэндотелиальный слой; просвет же сосудов нарастает медленно. Капиллярные сети удлиняются и оформляются. У новорожденного разделение стенки вен на оболочки не выражено. Короткие капилляры часто не формируют типичных петель. Очень хорошо выражены субкапиллярные, артериальные и венозные сплетения. В преобразовании артериальной системы организма различают два периода: первый период продолжается от момента рождения до 12 лет, второй — от 12 до 30 лет. С трехлетнего возраста и до пубертатного периода сосудистые стенки претерпевают значительные изменения, что приводит к очевидному различию между строением кровеносной системы в раннем и старшем возрастах” [57].

Важно отметить данные, полученные морфологами при изучении детских сердец в условиях недоношенности, в случае воздействия острой и хронической гипоксии. В сердце таких детей наиболее часто выявлялась ишемия переднеперегородочной, нижней и боковой стенок ЛЖ [59, 60], либо МЖП и папиллярных мышц [61, 62], чаще поражения были локализованы субэндокардиально [55, 62]. При анализе образцов сердец новорожденных на 22–27 нед. гестации, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, обнаружены признаки гипертрофии миокарда, нарушения микроциркуляции, слабая экспрессия протеинов экстрацеллюлярного матрикса, очаговая деструкция крист митохондрий, лизис миофибрилл, незавершенная дифференцировка кардиомиоцитов, снижение экспрессии тропонина Т, увеличение экспрессии $TGF-\beta_1$ (трансформирующего ростового фактора) [63]. Данными фактами можно объяснить снижение деформации в сегментах ЛЖ в продольном направлении в дальнейшем.

Ряд исследователей считают, что дисфункция ЛЖ у недоношенных детей связана, в том числе, с несинхронным сокращением отдельных сегментов МЖП в систолу [64], с левосторонним смещением МЖП, происходящим при механической вентиляции легких [65, 66], и ее утолщением [67], что способствует в отдаленной перспективе (через 5 лет) гипертрофической трансформации МЖП [67]. ИВЛ-индуцированное повреждение легких и сопряженные с ним последствия ведут к уменьшению роста легочных капилляров, влияющему, в свою очередь, на рост сердечно-сосудистой системы в целом [68, 69]. Определенный вклад в процессы роста и развития сосудов и ткани сердца постнатально у маловесных и недоношенных детей вносит дисфункция эндотелиальных прогениторных клеток, демонстрирующих вследствие повышенной восприимчивости к воздействию гипероксии снижение пролиферации, уменьшение способности к миграции, увеличенную гибель [70–72]. В дальнейшем в процессе роста и развития “сосуды микроциркуляторного русла желудочков и межжелудочковой перегородки детей подвергаются существенной реорганизации на капиллярном уровне, что позволило зафиксировать существование “периодов риска”, характеризующихся снижением компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла и появлением ишемии” [73].

Макроскопический анализ сердец, препарированных по методу *F. Torrent-Guasp*, позволил выявить в области задней межжелудочковой борозды вертикальный мышечный тяж, дающий ответвления в МЖП, базальные отделы желудочков и наджелудочковый гребень правого желудочка. Выявленный мышечный тяж в состоянии сокращения также может служить “точкой опоры” для движения миокарда основания желудочков в течение сердечного цикла [15], возможно, обуславливая появление “детских” типов скручивания ЛЖ при недоношенности.

Собственные результаты анализа полярных карт значений сегментарной деформации ЛЖ в продольном направлении (по данным технологии “след пятна” *Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*) у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными, получавших в неонатальный период респираторную поддержку, находившихся на ИВЛ, также позволяют предположить существование взаимосвязи между найденными изменениями в виде снижения деформации вплоть до ее отсутствия в базальном сегменте МЖП (область с положительным значением деформации (+8%) на рис. 4) и состоянием анатомических областей МЖП и ФС в целом.

Краеугольным камнем структуры ФС, по мнению ряда анатомов и кардиохирургов, является корень аорты — самая толстая и твердая часть

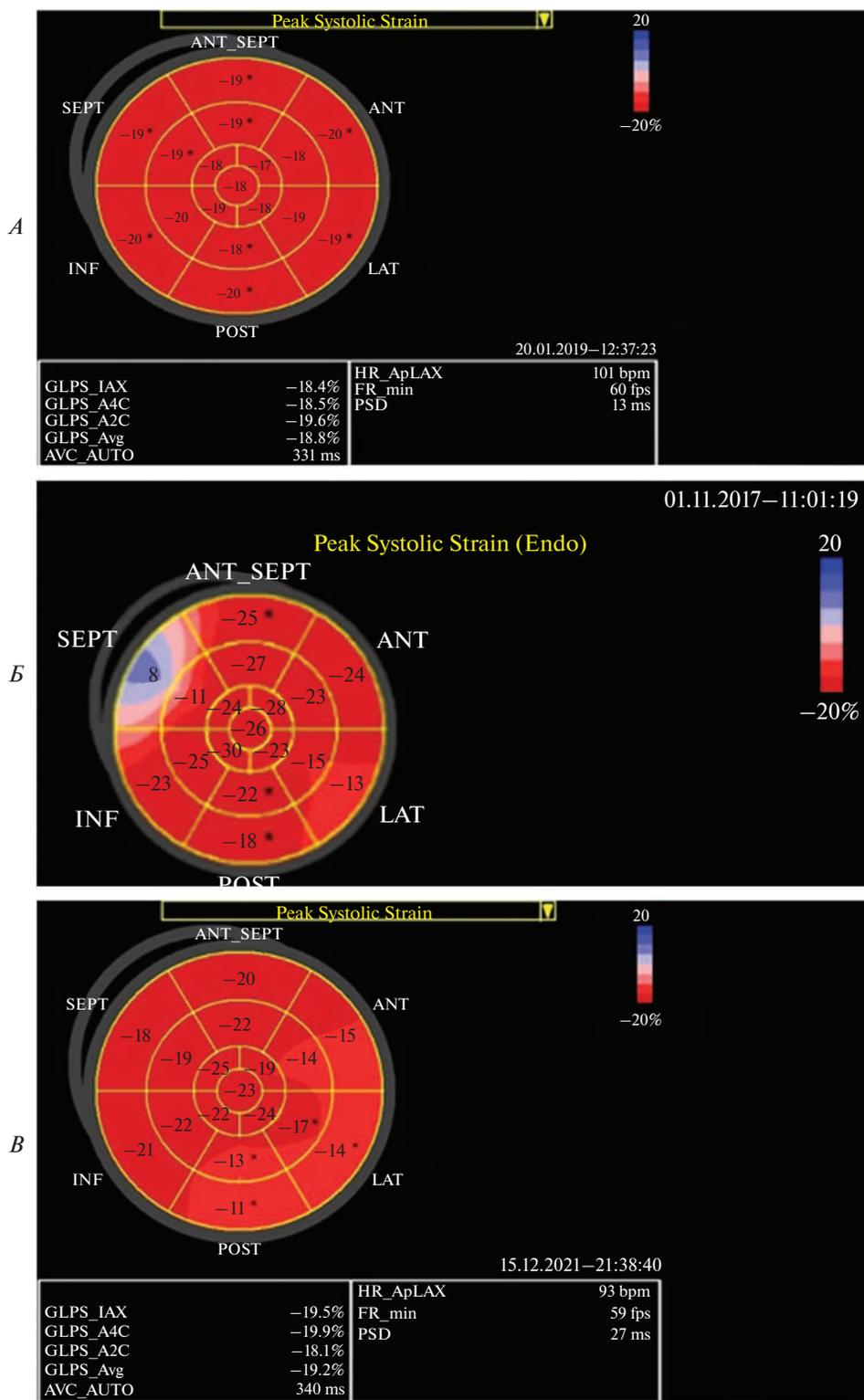


Рис. 4. Полярные карты значений деформации (*Strain*) каждого сегмента ЛЖ по схеме “бычий глаз”. *A* – здоровый ребенок Б., возраст 2 года, рожденный доношенным с массой 3250 г, у которого нет снижения деформации (*Strain*) в каком-либо сегменте левого желудочка, “детский” тип скручивания ЛЖ; *B* – ребенок К., возраст 4 года, рожденный недоношенным на сроке беременности 30 нед., вес при рождении 1370 г, у которого отмечено отсутствие деформации межжелудочковой перегородки (МЖП) (положительные значения деформации базального сегмента МЖП; +8%) и снижение деформации в базальном (-13%) и среднем (-15%) сегментах боковой стенки ЛЖ. *B* – ребенок Х., возраст 4 года, рожденный недоношенным на сроке беременности 26 нед., вес при рождении 990 г, у которого отмечено снижение деформации (*Strain*) передней, боковой и задней стенок ЛЖ (от -11 до -15%) (собственные данные).

фиброзного скелета сердца [17, 18, 73]. Корень аорты считается своеобразным центром и находится в тесной взаимосвязи с его структурами — всеми клапанами сердца, вклинен между приточными отделами. Корень аорты имеет фиброзное соединение с МК, соединяется с трикуспидальным клапаном через мембранозную перегородку, связан с проводящей системой сердца, дает начало устьям коронарных артерий, окружающим атриоventрикулярные соединения [18, 74]. Нормальная аорта человека не является жесткой трубкой, проявляя эластические свойства. Жесткость аорты описывает упругое сопротивление, которое аорта оказывает своему растяжению, в то время как обратная величина жесткости есть податливость (растяжимость) [75]. У молодых, практически здоровых добровольцах выявлена корреляционная связь ($r = -0.36, p < 0.05$) значительной апикальной ротации ЛЖ с растяжимостью аорты, а также связь между скручиванием ЛЖ и индексами растяжимости/жесткости аорты [75, 76]. У рожденных недоношенными детей, подростков и взрослых показано уменьшение диаметра аорты, повышение ее жесткости [77–79].

Увеличение размеров магистральных сосудов (аорты и легочной артерии) в детском и подростковом возрастах отмечается параллельно с ростом сердца. Темп роста магистральных сосудов более медленный: объем сердца к 15 годам увеличивается в семь раз, а окружность аорты — только в три раза. С годами несколько уменьшается разница в величине просвета отверстий легочного ствола и аорты: к моменту рождения просвет легочного ствола превышает просвет аорты на 20–25% (аорта — 16 мм, легочный ствол — 21 мм), а к 10–12 годам их просвет сравнивается, при этом у взрослых просвет аорты превышает просвет легочного ствола (аорта — 80 мм, легочный ствол — 74 мм) [38]. “Периметр фиброзного кольца легочной артерии у детей постоянно больше периметра ствола восходящей аорты. Только после 16 лет происходит некоторое расширение аорты и ее магистральных артерий” [38].

Снижение показателей базальной ротации в современной специальной литературе, посвященной вопросу механики ЛЖ детского сердца, связывается именно с повышением давления в системе легочной артерии, при этом повышение давления в системе легочной артерии не влияет на значения апикальной ротации [80]. Снижение легочного кровотока при проведении механической вентиляции легких у недоношенных детей усугубляет нагрузку на сердце [53, 64]. Изменение показателей базальной ротации с положительных значений (“против часовой стрелки”) до отрицательных (“по часовой стрелке”) выявлено у детей, рожденных недоношенными на двадцать девятой неделе беременности, в течение первой недели жизни [81].

Сократимость левого желудочка, функции фибробластов и изменения коллагена при недоношенности

Постнатальное развитие сердца недоношенных детей продолжается в неблагоприятных условиях — вследствие более высокой постнагрузки повышается отложение коллагена во внеклеточном матриксе миокарда, что важно для сохранения целостности и прочности стенки желудочка. В ткани сердца плодов и новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, присутствуют в большом количестве Т-лимфоциты, реализующие воспалительную реакцию, аналогичную классическим воспалительным изменениям [82, 83]. Изменения миокарда ЛЖ преждевременно рожденных детей обсуждается в работе *D.J. Cox et al.* [84], в которой зафиксировано утолщение базальных сегментов ЛЖ в процессе внутриутробного и постнатального развития при различных сроках гестации. Подобные морфологические изменения обусловлены вкладом как гипертрофии кардиомиоцитов, так и фиброза, являющихся ранними патофизиологическими механизмами адаптации в условиях недоношенности (даже при отсутствии стандартных индикаторов воспаления и стресса) [85].

Нарушения строения сердца в условиях недоношенности [86, 87] связаны с накоплением, истощением или перестройкой коллагенового матрикса (изменением размеров, количества, структуры коллагеновых волокон), трансформацией функциональной роли коллагенов миокарда [82, 88–90], изменением свойств экстрацеллюлярного матрикса [91] и кардиомиоцитов [53, 92]. Коллагены I и III типов составляют около 90% от всех коллагенов сердца. Межклеточное вещество миокарда содержит также коллагены IV, V и VI типов, фибронектин, ламинин, эластин, фибриллин, протеогликаны и гликопротеины [89]. Сообщается о семикратном увеличении количества коллагена в интерстиции миокарда сердец недоношенных детей при отсутствии очевидной разницы в соотношении типов I и III коллагена [82, 93].

Пассивное поведение миокарда зависит не только от содержания коллагена [22, 94], но и от соотношения разных его типов, диаметра волокон коллагена, их пространственной структуры, степени сшивания. Ткани, содержащие главным образом коллаген I типа, формирующего волокна большого диаметра с высокой степенью сшивания, будут жестче, чем ткани, состоящие из коллагена III типа, образованного волокнами сравнительно небольшого диаметра, не сшитыми между собой [88, 89, 95]. Патологическое накопление коллагена, изменения качества [88, 89, 95] фиброзной матрицы влияют на функцию желудочков сердца [68, 96]. Среди ведущих механизмов развития фиброза в ткани сердца выделяют:

увеличение отложения коллагена, превращение фибробластов в активные фибробласты, которым свойственны повышенные уровни миграции, синтеза коллагена, секреции провоспалительных цитокинов [89, 97].

Фибробласты участвуют и в создании ФС эмбрионального сердца, а затем после рождения адаптируют сердце к постнатальным стрессовым воздействиям путем ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса для эффективного распределения механической нагрузки в миокарде желудочков [22]. Данные процессы представляются весьма важными, поскольку переход от внутриутробной к неонатальной жизни сопровождается физиологическими изменениями в системе кровообращения – происходит значительное увеличение системного сосудистого сопротивления и повышение постнагрузки на ЛЖ у недоношенного ребенка. Кроме того, миокард недоношенного ребенка обладает неэффективным сократительным механизмом, имеет отличительной чертой преобладание жесткого коллагена, что приводит к уменьшению продолжительности диастолы и нарушению диастолической функции [53, 67]. Спонтанное увеличение артериального давления (АД) у недоношенных новорожденных [67] в первые часы после рождения вследствие развития гиперкатехоламинемии (в норме систолическое АД в 28 нед. гестации составляет 45 мм рт. ст., в 29–31 нед. – 54 мм рт. ст., в 35–37 нед. – 70 мм рт. ст.) и глубокой незрелости всех органов и систем, включая сердце [63], могут оказывать крайне неблагоприятное влияние на течение и исход ранней адаптации после рождения, обуславливая развитие ишемии миокарда и головного мозга [64]. Значительное повышение АД у недоношенных новорожденных детей также отмечается в результате болевых процедур, при выполнении санации дыхательных путей, закапывании глаз, быстрой инфузии коллоидных растворов, двигательной активности и при возникновении судорог [64].

Влияние гипероксии и токсических веществ на сердце недоношенного ребенка

Помимо неблагоприятного влияния гипоксии на ткани детского сердца [59–62, 82, 83] установлено отрицательное влияние высокой концентрации кислорода (гипероксии), приводящее к развитию фиброза в миокарде ЛЖ недоношенных новорожденных [88, 98, 99], усилению окислительного повреждения ДНК, снижению/остановке пролиферации кардиомиоцитов [99], что, с нашей точки зрения, может оказать негативное влияние на сложные, разноплановые процессы продолжающейся тканевой дифференцировки и роста детского сердца [16], а также на сократимость ЛЖ в отдаленной перспективе [14, 50, 52, 53, 67]. Установлено неблагоприятное влияние

используемых при изготовлении пластиковых медицинских устройств, приборов/потребительских товаров химических веществ (фталатов и бисфенола), применяемых, в том числе, для осуществления лечебного процесса и ухода за детьми, рожденными преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела [100–102]. У развивающегося плода и новорожденного механизмы детоксикации химических веществ (бисфенола) окончательно не сформированы [102]. Упомянутые выше химические вещества оказывают биологическое действие посредством связывания с ядерными рецепторами гормонов (нарушая гомеостаз тиреоидных, стероидных гормонов), взаимодействуя с факторами транскрипции, ионными каналами; повреждая внутриклеточные сигнальные пути; трансформируя интеркалированные диски и нарушая межклеточную коммуникацию [100, 101]. Подобные комплексные эффекты могут способствовать неблагоприятным трансформациям сердечно-сосудистой системы у плодов и преждевременно рожденных детей (в том числе, увеличению массы миокарда, снижению сократимости детского сердца) [100, 101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности строения фиброзного остова (фиброзных треугольников, опорных точек ФС, центрального фиброзного тела, ФК), состояние крупных и коронарных сосудов [17, 18, 22, 31], 3D-архитектоника сердца (ориентация мышечных волокон), процессы продолжающейся тканевой дифференцировки [8–10, 13, 39, 55] и роста детского сердца в условиях недоношенности [35, 71], могут оказывать кардинальное влияние на становление контрактильно-ротационных механизмов в постнатальный период, определяя возникновение феномена “детских” типов скручивающего движения ЛЖ в систолу [14, 50–52].

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом НИИ кардиологии (Томск) (протокол № 210 от 18.02.2021 г.).

Информированное согласие. Информированное согласие получено от законных представителей каждого родителя ребенка, подписанное после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме “Фунда-

ментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Вклад авторов в публикацию. Павлюкова Елена Николаевна – разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), проведение исследования (изучение сократимости детского сердца методом “след пятна” (“*Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*”), анализ и интерпретация полученных инструментальных данных), подготовка опубликованной работы в части визуализации/отображения данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Колосова Марина Владимировна – разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), проведение исследования (подготовка клинического материала, анализ и интерпретация полученных данных исследования, анализ и обобщение данных литературы), подготовка опубликованной работы в части визуализации/отображения данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Неклюдова Галина Владимировна – проведение исследования (сбор, систематизация, анализ и интерпретация данных клинического исследования, постпроцессинговая обработка инструментальных методов исследования – метод “след пятна” (“*Speckle Tracking Imaging – 2D Strain*”)). Карпов Ростислав Сергеевич – общее руководство деятельностью исследовательской группы, разработка концепции (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), утверждение окончательного варианта статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tan C.M.J., Lewandowski A.J.* The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life // *Fetal Diagn. Ther.* 2020. V. 47. № 5. P. 373.
2. *Chehade H., Simeoni U., Guignard J.P., Boubred F.* Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences // *Curr. Pediatr. Rev.* 2018. V. 14. № 4. P. 219.
3. *Carr H., Cnattingius S., Granath F. et al.* Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. V. 69. № 21. P. 2634.
4. *Lehmann G.C., Levy P.T., Patel M.D. et al.* Maturation patterns of left ventricular rotational mechanics in pre-term infants through 1 year of age // *Cardiol. Young.* 2020. V. 30. № 9. P. 1238.
5. *Каган И.И.* Современные аспекты клинической анатомии XXI в. // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2018. Т. 2. № 4. С. 33.
Kagan I.I. Current aspects of clinical anatomy in the 21 century // *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2018. V. 2. № 4. P. 33.
6. *Mori S., Tretter J.T., Spicer D.E. et al.* What is the real cardiac anatomy? // *Clin. Anat.* 2019. V. 32. № 3. P. 288.
7. *Torrent-Guasp F., Ballester M., Buckberg G.D. et al.* Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. V. 122. № 2. P. 389.
8. *MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B. et al.* The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations // *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2018. V. 53. № 1. P. 112.
9. *Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. et al.* Myocardial torsion and cardiac fulcrum // *Morphologie.* 2021. V. 105. № 348. P. 15.
10. *Trainini J., Beraudo M., Wernicke M. et al.* Physiology of the Helical Heart // *Int. J. Anat. Appl. Physiol.* 2021. V. 7. № 5. P. 195.
11. *Mondillo S., Galderisi M., Mele D. et al.* Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function // *J. Ultrasound Med.* 2011. V. 30. № 1. P. 71.
12. *Гринчук И.И., Булгак А.Г., Усс Н.Л.* Современные возможности трансторакальной эхокардиографии в оценке систолической функции левого желудочка // *Кардиология в Беларуси.* 2022. Т. 14. № 1. С. 67.
Grinchuk I.I., Bulgak A.G., Uss N.L. Modern possibilities of transthoracic echocardiography in the assessment of left ventricular systolic function // *Cardiology in Belarus.* 2022. V. 14. № 1. P. 67.
13. *Mora V., Roldán I., Romero E. et al.* Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018. V. 5. № 3. P. 41.
14. *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С.* Механика левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2020. № 3. С. 74.
Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Left ventricular mechanics in children aged from one to five years old with very low and extremely low birth weight // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020. № 3. P. 74.
15. *Захарова В.П., Трёмбовецкая Е.М., Савчук Т.В. и др.* Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца // *Серце і судини.* 2014. № 3. С. 35.
Zakharova V.P., Trembovetskaya E.M., Savchuk T.V. et al. New aspects of the structure of the myocardium of the ventricles of the heart // *Serce i Sudini.* 2014. № 3. P. 35.
16. *Zhikun, G., Xiaojun, W., Wenliang, Y. et al.* Histological and histochemical studies on central fibrous body in fetus heart // *Chinese Journal of Anatomy.* 1995. V. 18. № 4. P. 358.

17. *Khushale K.D., Bhosale Y.J.* Steps in the Dissection of the Fibrous Skeleton of the Heart // *Indian Journal of Anatomy.* 2016. V. 5. № 3. P. 339.
18. *Zhu X.* The Cardiac Skeleton and the Aortic Root / *Surgical Atlas of Cardiac Anatomy.* Springer, Dordrecht, 2015. P. 101.
19. *Cary T., Pearce J.* Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients // *Crit. Care Nurse.* 2013. V. 33. № 2. P. 58.
20. *Гурин А.М.* Структурно-функциональные особенности сердечной мышечной ткани человека // *Современные наукоемкие технологии.* 2009. № 11. С. 28.
Gurin A.M. Structural and functional features of human cardiac muscle tissue // *Modern Problems of Science and Education.* 2009. № 11. P. 28.
21. *Li Y., Chen W., Chen Y. et al.* Computer reconstruction of the cardiac skeleton and its application in locating heart valve planes // *Digital Medicine.* 2016. V. 2. № 1. P. 22.
22. *Saremi F., Sánchez–Quintana D., Mori S. et al.* Fibrous skeleton of the heart: anatomic overview and evaluation of pathologic conditions with CT and MR imaging // *RadioGraphics.* 2017. V. 37. № 5. P. 1330.
23. *Михайлов С.С.* Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987. 288 с. *Mikhailov S.S.* Clinical anatomy of the heart. M.: Medicine, 1987. 288 p.
24. *Трисветова Е.Л., Юдина О.А.* Клинические и морфологические признаки аномалий митрального комплекса // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25. № 1. С. 3357.
Trisvetova E.L., Yudina O.A. Clinical and morphological features of malformations of the mitral valve complex // *Russ. J. Cardiol.* 2020. V. 25. № 1. P. 3357.
25. *de Carvalho Filho E.T., de Carvalho C.A.F., de Souza R.R.* Age-related changes in elastic fibers of human heart // *Gerontology.* 1996. V. 42. № 4. P. 211.
26. *El-busaidy H., Saidi H., Odula P. et al.* Age changes in the structure of human atrioventricular annuli // *Anatomy J. Africa.* 2012. V. 1. № 1. P. 31.
27. *Шатов Д.В., Гасанова И.Х.* Анатомия клапанов сердца // *Крымский журн. экспериментальной и клинической медицины.* 2019. Т. 9. № 1. С. 55.
Shatov D.V., Gasanova I.H. Anatomy of heart valves // *Crimean J. Experimental and Clinical Medicine.* 2019. V. 9. № 1. P. 55.
28. *Pozzoli A., Zuber M., Reisman M. et al.* Comparative anatomy of mitral and tricuspid valve: what can the interventionist learn from the surgeon // *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. V. 5. P. 80.
29. *Misfeld M., Sievers H.H.* Heart valve macro- and microstructure // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2007. V. 362. № 1484. P. 1421.
30. *Angelini A.N., Ho S.Y., Anderson R.H. et al.* A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve // *Br. Heart. J.* 1988. V. 59. № 6. P. 712.
31. *van Gils F.A.* The fibrous skeleton in the human heart: embryological and pathogenetic considerations // *Virchows Arch. A. Pathol Anat Histol.* 1981. V. 393. № 1. P. 61.
32. *Janse M.J., Anderson R.H., van Capelle F.J.* A combined electrophysiological and anatomical study of the human fetal heart // *Am. Heart J.* 1976. V. 91. № 5. P. 556.
33. *Шаликова Л.О., Лященко Д.Н., Кирьянова Д.М.* Морфометрические характеристики левых отделов сердца человека в промежуточном плодном периоде онтогенеза // *ВНМТ.* 2016. Т. 23. № 3. P. 136.
Shalikova L.O., Lyashchenko D.N., Kiryanova D.M. The morphological characteristics of the left heart in human fetuses in the intermediate period of ontogenesis // *Journal of New Medical Technologies.* 2016. V. 23. № 3. P. 136.
34. *Спирина Г.А.* Морфология сердца и легких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека // *Фундам. исслед.* 2007. № 12-1. P. 173.
35. *Кошарный В., Слободян А.Н., Абдул-Оглы Л.В. и др.* Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза. Монография. Днепр: “Середняк Т.К.”, 2017. 148 с.
Kosharny V.V., Slobodyan A.N., Abdul-Ogly L.V. et al. Peculiarities of formation of the heart wall and its spatial orientation at the stages of prenatal ontogenesis. Monograph. Dnepr: “T.K. Serednyak”, 2017. 148 p.
36. *Лященко Д.Н., Шаликова Л.О.* Скелетотопия и проекционная анатомия сердца и внутрисердечных структур человека в раннем плодном периоде онтогенеза // *ВНМТ.* 2011. Т. 18. № 2. С. 126.
Lyashchenko D.N., Shalikova L.O. Skeletotopy and projection anatomy of heart and intracardiac structures in the human early fetal period of ontogenesis // *J. New Medical Technologies.* 2011. V. 18. № 2. P. 126.
37. *Whiteman S., Alimi Y., Carrasco M. et al.* Anatomy of the cardiac chambers: A review of the left ventricle // *Transl. Res. Anat.* 2021. V. 23. P. 100095.
38. *Воронцов И.М., Мазурин А.В.* Пропедевтика детских болезней. 3-е изд. доп. и перераб. СПб.: ООО “Издательство Фолиант”, 2009. 1000 с.
39. *Sánchez–Quintana D., Garcia–Martinez V., Climent V., Hurlé J.M.* Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart // *Anat. Rec.* 1995. V. 243. № 4. P. 483.
40. *Nandadasa S., Foulcer S., Apte S.S.* The multiple, complex roles of v-src and its proteolytic turnover by ADAMTS proteases during embryogenesis // *Matrix Biol.* 2014. V. 35. P. 34.
41. *Yamak A., Nemer M.* Role of Embryonic and Differentiated Cells in Cardiac Development / *Biomaterials for Cardiac Regeneration.* Springer, Cham, 2015. P. 37.
42. *Frangogiannis N.G., Kovacic J.C.* Extracellular matrix in ischemic heart disease, part 4/4: JACC focus seminar // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. V. 75. № 17. P. 2219.
43. *Ming L., Yuexian Y., Fengdong L.* Histological examination of the relation between the central fibrous body and the conduction system // *Acta Anatomica Sinica.* 1990. № 3. P. 239.
44. *Lie J.T., Rosenberg H.S., Erickson E.E.* Histopathology of the conduction system in the sudden infant death syndrome // *Circulation.* 1976. V. 53. № 1. P. 3.

45. *Egerbacher M., Bock P.* Myxoid tissue: its morphology, histochemistry, and relationship with other supporting tissues // *Arch. Histol. Cytol.* 1997. V. 60. № 2. P. 121.
46. *Carreon C.K., Sanders S.P., Ashworth M.T.* Chondroid and osseous metaplasia of the central fibrous body in adolescent hearts with mutations in *TNNI3* and *TNNT2* genes // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020. V. 23. № 6. P. 453.
47. *Moittié S., Baiker K., Strong V. et al.* Discovery of os cordis in the cardiac skeleton of chimpanzees (*Pan troglodytes*) // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 9417.
48. *Massari C.H.D.A.L., Ferreira-Silva A., Riceti-Magalhães H.I. et al.* Computed tomography examination of the os cordis in a lamb (*Ovis aries Linnaeus, 1758*) // *J. Revista MVZ Córdoba.* 2022. V. 27. № 1. P. e2153.
49. *Daghash S.M., Farghali H.A.M.* The cardiac skeleton of the Egyptian Water buffalo (*Bubalus bubalis*) // *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.* 2017. V. 4. № 5. P. 1.
50. *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С.* Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 1. С. 39.
Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Unasheva A.I., Karpov R.S. Left ventricle rotation and twist in children and adolescents born full-term // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2017. № 1. P. 39.
51. *Notomi Y., Srinath G., Shiota T. et al.* Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood // *Circulation.* 2006. V. 113. № 21. P. 2534.
52. *Al-Naami G.H.* Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // *Eur. J. Echocardiography.* 2010. V. 11. № 10. P. 853.
53. *El-Khuffash A., McNamara P.J.* Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants // *Clin. Perinatol.* 2017. V. 44. № 2. P. 377.
54. *Karnik R., Uppu S.C., Tozzi M. et al.* Abnormalities in Left Ventricular Rotation Are Inherent in Young Children with Repaired Tetralogy of Fallot and Are Independent of Right Ventricular Dilation // *Pediatr. Cardiol.* 2018. V. 39. № 6. P. 1172.
55. *Franciosi R.A., Blanc W.A.* Myocardial infarcts in infants and children. I. A necropsy study in congenital heart disease // *J. Pediatr.* 1968. V. 73. № 3. P. 309.
56. *Ахмедов Я.* Основы лучевой диагностики сердца и крупных сосудов у детей (обзор) // Журнал кардиореспираторных исследований. 2020. Т. 1. № 2. С. 14.
Akhmedov Ya. Fundamentals of radiation diagnostics of the heart and large vessels in children (review) // *Journal of Cardiorespiratory Research.* 2020. V. 1. № 2. P. 14.
57. *Кузьменко Ю.Ю., Маликов А.В.* Некоторые аспекты морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы до и после рождения // Вісник проблем біології і медицини. 2018. Т. 2. № 1. P. 17.
Kuzmenko Yu.Yu., Malikov A.V. Some aspects of morphological peculiarities of the cardiovascular system before and after birth // *Bulletin Problems Biol. Med.* 2018. V. 2. № 1. P. 17.
58. *Kozlovsky G.O.* Morfofunktsionalni osoblivosti budovi ta rozvitku klapaniv aorty ta legenevogo stovburu v ontogenezi. Dnipropetrovsk, 2007. P. 18.
59. *Гнусаев С.Ф., Шибаяев А.Н., Федерякина О.Б., Иванов Д.А.* Значение доплерэхокардиографического метода в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 1. С. 89.
Gnusaev S.F., Shibaev A.N., Federyakina O.B., Ivanov D.A. Significance of doppler echocardiography in neonatal myocardium hypoxic ischemia diagnosis // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2006. № 1. P. 89.
60. *de Vetten L., Bergman K.A., Elzenga N.J. et al.* Neonatal myocardial infarction or myocarditis? // *Pediatr. Cardiol.* 2011. V. 32. № 4. P. 492.
61. *Bancalari A., Otero C., Bello P. et al.* Myocardial damage following neonatal severe asphyxia // *Rev. Chil. Pediatr.* 1991. V. 62. № 4. P. 232.
62. *Bamber A.R., Pryce J., Cook A. et al.* Myocardial necrosis and infarction in newborns and infants // *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2013. V. 9. № 4. P. 521.
63. *Кулида Л.В., Марченко М.В., Перетятко Л.П. и др.* Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации // Архив патологии. 2021. Т. 83. № 4. С. 29.
Kulida L.V., Marchenko M.V., Peretyatko L.P. et al. [Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22-27 weeks gestation] // *Archive Pathologii.* 2021. V. 83. № 4. P. 29.
64. *Шейбак Л.Н.* Особенности гемодинамики у недоношенных новорожденных детей в ранний неонатальный период // Медицинские новости. 2018. № 4(283). С. 17.
Sheibak L.N. [Features of hemodynamics in preterm neonates in the early neonatal period] // *Meditsinskie Novosti.* 2018. № 4(283). P. 17.
65. *Jardin F., Farcot J.C., Boisante L. et al.* Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance // *N. Engl. J. Med.* 1981. V. 304. № 7. P. 387.
66. *Rankin J.S., Olsen C.O., Arentzen C.E. et al.* The effects of airway pressure on cardiac function in intact dogs and man // *Circulation.* 1982. V. 66. № 1. P. 108.
67. *Mikkola K., Leipälä J., Boldt T., Fellman V.* Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age // *J. Pediatr.* 2007. V. 151. № 5. P. 494.
68. *Geva T., Bucholz E.M.* Is Myocardial Fibrosis the Missing Link Between Prematurity, Cardiac Remodeling, and Long-Term Cardiovascular Outcomes? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. V. 78. № 7. P. 693.
69. *Le B., Sutherland M.R., Black M.J.* Maladaptive structural remodelling of the heart following preterm birth // *Curr. Opin. Physiol.* 2018. V. 1. P. 89.
70. *Markopoulou P., Papanikolaou E., Loukopoulou S. et al.* Increased circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in prepubertal children born prematurely: a possible link between prematurity and cardiovascular risk // *Pediatr. Res.* 2021. V. 90. № 1. P. 156.

71. Bertagnolli M., Xie L.F., Paquette K. et al. Endothelial colony-forming cells in young adults born preterm: a novel link between neonatal complications and adult risks for cardiovascular disease // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. V. 7. № 14. P. e009720.
72. Fujinaga H., Baker C.D., Ryan S.L. et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009. V. 297. № 6. P. L1160.
73. Прикладная анатомия сердца. Под ред. Козлова В.А. Днепропетровск: Днепропетровская государственная медицинская академия, 1996. 173 с. [Applied anatomy of the heart]. Ed. Kozlov V.A. Dnepropetrovsk: Dnepropetrovsk State Medical Academy, 1996. 173 p.
74. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Россейкин Е.В. и др. Анатомические особенности корня аорты с хирургических позиций // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012. Т. 5. № 3. P. 4. Belov Yu.V., Komarov R.N., Rosseikin E.V. et al. [Anatomical features of aortic root from surgical point of view] // *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2012. V. 5. № 3. P. 4.
75. Nemes A., Kalapos A., Domsik P. et al. Correlations between echocardiographic aortic elastic properties and left ventricular rotation and twist—Insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy Study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2013. V. 33. № 5. P. 381.
76. Nemes A., Rác G., Kormányos Á. et al. Left ventricular rotational abnormalities in adult patients with corrected tetralogy of Fallot following different surgical procedures (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study) // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021. V. 11. № 2. P. 623.
77. Kowalski R.R., Beare R., Doyle L.W. et al. Elevated blood pressure with reduced left ventricular and aortic dimensions in adolescents born extremely preterm // *J. Pediatr.* 2016. V. 172. P. 75.
78. Schuermans A., Lewandowski A.J. Understanding the Preterm Human Heart: What do We Know So Far? // *Anat. Rec.* 2022. V. 305. № 9. P. 2099.
79. Schubert U., Müller M., Bonamy A.K.E. et al. Aortic growth arrest after preterm birth: a lasting structural change of the vascular tree // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2011. V. 2. № 4. P. 218.
80. Breatnach C.R., Bussmann N., Smith A. et al. Cardiac mechanics in infants with Down syndrome in the early neonatal period // *J. Perinatology.* 2019. V. 39. № 5. P. 626.
81. James A., Corcoran J.D., Mertens L. et al. Left ventricular rotational mechanics in preterm infants less than 29 weeks' gestation over the first week after birth // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28. № 7. P. 808.
82. Bensley J.G., Stacy V.K., De Matteo R. et al. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* 2010. V. 31. № 16. P. 2058.
83. Humberg A., Fortmann I., Siller B. et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate // *Semin. Immunopathol.* 2020. V. 42. № 4. P. 451.
84. Cox D.J., Bai W., Price A.N. et al. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle // *Pediatr. Res.* 2019. V. 85. № 6. P. 807.
85. Lewandowski A.J. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? // *Pediatr. Res.* 2019. V. 85. № 6. P. 738.
86. Kumar P., Morton J.S., Shah A. et al. Intrauterine exposure to chronic hypoxia in the rat leads to progressive diastolic function and increased aortic stiffness from early postnatal developmental stages // *Physiol. Rep.* 2020. V. 8. № 1. P. e14327.
87. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnolli M. et al. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. V. 78. № 7. P. 683.
88. Benny M., Hernandez D.R., Sharma M. et al. Neonatal hyperoxia exposure induces aortic biomechanical alterations and cardiac dysfunction in juvenile rats // *Physiol. Rep.* 2020. V. 8. № 1. P. e14334.
89. Максимьяк Л.А., Котлукова Н.П. Роль соединительной ткани сердца в обеспечении его структурных и функциональных свойств, ремоделирование на фоне патологии у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2016. V. 95. № 3. P. 169. Maksimyak L.A., Kotlukova N.P. Heart connective tissue role in ensuring its structural and functional properties, remodeling caused by pathology in children // *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2016. V. 95. № 3. P. 169.
90. González A., López B., Ravassa S. et al. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2019. V. 1866. № 9. P. 1421.
91. Wang Z., Long D.W., Huang Y. et al. Decellularized neonatal cardiac extracellular matrix prevents widespread ventricular remodeling in adult mammals after myocardial infarction // *Acta Biomater.* 2019. V. 87. P. 140.
92. Piquereau J., Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 959.
93. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis // *Matrix Biol.* 2018. V. 68. P. 490.
94. Lê B., Dahl M.J., Albertine K.H. et al. Preterm birth with neonatal interventions accelerates collagen deposition in the left ventricle of lambs without affecting cardiomyocyte development // *CJC Open.* 2021. V. 3. № 5. P. 574.
95. Duong T.E., Hagood J.S. Epigenetic regulation of myofibroblast phenotypes in fibrosis // *Current pathobiology reports.* 2018. V. 6. № 1. P. 79.
96. Mohamed A., Marciniak M., Williamson W. et al. Association of Systolic Blood Pressure Elevation With Disproportionate Left Ventricular Remodeling in Very Preterm-Born Young Adults: The Preterm Heart and

- Elevated Blood Pressure // *JAMA Cardiol.* 2021. V. 6. № 7. P. 821.
97. *Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A.* Fibrosis: from mechanisms to medicines // *Nature.* 2020. V. 587. № 7835. P. 555.
98. *Bhargava S.* Reactive oxygen species and their epigenetic consequences in heart diseases / *Oxidative Stress in Heart Diseases.* Springer, Singapore, 2019. P. 141.
99. *Cohen E.D., Yee M., Porter Jr. G.A. et al.* Neonatal hyperoxia inhibits proliferation and survival of atrial cardiomyocytes by suppressing fatty acid synthesis // *JCI Insight.* 2021. V. 6. № 5. P. e140785.
100. *Ramadan M., Cooper B., Posnack N.G.* Bisphenols and phthalates: Plastic chemical exposures can contribute to adverse cardiovascular health outcomes // *Birth Defects Res.* 2020. V. 112. № 17. P. 1362.
101. *Darbre P.D.* Chemical components of plastics as endocrine disruptors: Overview and commentary // *Birth Defects Res.* 2020. V. 112. № 17. P. 1300.
102. *Дергачева Н.И., Паткин Е.Л., Сучкова И.О., Софронов Г.А.* Бисфенол А и болезни человека. Механизмы действия // *Экологическая генетика.* 2019. Т. 17. № 3. С. 87.
- Dergacheva N.I., Patkin E.L., Suchkova I.O., Sofronov G.A.* Bisphenol A and human diseases. Mechanisms of action // *Ecological Genetics.* 2019. V. 17. № 3. P. 87.

Mechanics of the Left Ventricle in Children Born Prematurely

E. N. Pavlyukova^{a, *}, M. V. Kolosova^b, G. V. Neklyudova^a, R. S. Karpov^a

^a*Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia*

^b*Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia*

*E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

An increase in the birth rate of premature and low birth weight children at the current level of medical development requires the development of fundamental ideas about the physiology of the cardiovascular system in a history of preterm birth from the point of view of pre- and postnatal ontogenesis. Practicing neonatologists, pediatricians, therapists, cardiologists, reproductiveologists, etc. it is necessary to improve the traditional ideas about the mechanisms of damage to the cardiovascular system in this category of patients. Because it is established that this clinical subgroup is characterized by increased risks of early onset of pathology of the heart and blood vessels, as well as a high mortality rate in adulthood. Pathological changes of the cardiovascular system in conditions of prematurity can occur at various levels of integration of the body (molecular, subcellular, cellular, organ, functional systems, organismal). The use of modern non-invasive technology “spot trace” makes it possible to study the features of segmental deformation and the variety of forms of LV torsion mechanics during postnatal growth and development in prematurely born children. Optimization of research and diagnostic processes in the field of mechanics of the infant heart in the prenatal and postnatal periods from the point of view of progressive data on anatomy, histology, clinical biochemistry allows us to study the nature of various contractile-rotational models, as well as reasonably assume the contribution of the fibrous skeleton of the infant heart to the formation of “childhood types” of left ventricular twisting. The search and development of informative criteria for the early diagnosis of latent subclinical heart dysfunction in childhood, taking into account the possibilities of non-invasive ultrasound technology “spot trace” (analysis of types of rotational movement, determination of areas of reduced longitudinal deformation of the left ventricle), based on the current provisions of evidence-based medicine, have become quite possible in modern conditions and are demonstrated by the authors in this review. The information offered to the readers will allow to expand the understanding of the physiology and pathophysiology of the infant heart with a history of premature birth, bearing in mind the fact that prematurity is considered a chronic condition.

Keywords: baby heart, premature babies, contractility of the left ventricle of the heart, polar maps, fibrous skeleton.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ И МУЖСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

© 2023 г. Л. В. Осадчук¹, *, А. В. Осадчук¹

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии
и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

*E-mail: losadch@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 28.06.2022 г.

После доработки 04.08.2022 г.

Принята к публикации 09.09.2022 г.

В последние десятилетия во многих странах наблюдается значительное снижение репродуктивного потенциала популяций человека, что ставит вопрос о роли и степени вовлечения биологических факторов в этот процесс. До трети супружеских пар репродуктивного возраста (в зависимости от региона) имеют проблемы с фертильностью; в половине случаев причиной является мужской фактор, причем до 40% случаев мужского бесплодия является идиопатическим, т.е. с невыясненными причинами. Все больше данных свидетельствуют о том, что индивидуальный образ жизни может являться причиной растущего мужского бесплодия и субфертильности и вносить значительный вклад в существующий негативный тренд глобального снижения мужского репродуктивного потенциала. Основными факторами индивидуального образа жизни, вызывающими ослабление мужского репродуктивного здоровья, считают ожирение, нерациональное питание, гиподинамию, курение, избыточный прием алкоголя, психологический стресс, электромагнитное излучение (мобильные телефоны, ноутбуки), старение и другое. Многие факторы индивидуального образа жизни способны снижать продукцию и подвижность сперматозоидов, нарушать их морфологию, увеличивать повреждение ДНК сперматозоидов, ухудшать эндокринный контроль репродуктивной функции, что может приводить к мужскому бесплодию и субфертильности. В последние годы накоплен значительный объем данных, позволяющий создать исчерпывающую и многоликую картину эффектов индивидуального образа жизни на различные звенья мужской репродуктивной функции. В данном обзоре рассматриваются некоторые пути, связывающие ожирение, диету, гиподинамию, курение и алкоголь с показателями сперматогенеза и профилем репродуктивных гормонов у мужчин.

Ключевые слова: мужская фертильность, сперматогенез, репродуктивные гормоны, ожирение, диета, гиподинамия, курение, алкоголь.

DOI: 10.31857/S0131164622600690, EDN: MVPKLQ

В последние десятилетия демографический кризис, наблюдаемый в промышленно развитых странах, включая Россию, сочетается со снижением репродуктивного потенциала популяций человека, поднимая вопрос о роли и степени вовлечения биологических факторов в этот процесс. Снижение мужской фертильности отмечено в различных регионах мира (Северная Америка, Европа, Австралия, Новая Зеландия, Азия) и проявляется в уменьшении концентрации сперматозоидов в эякуляте, доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, в увеличении доли мужского фактора в бесплодных парах, достигающего 50%, росте врожденных аномалий мужской репродуктивной системы, приводящих к бесплодию, и снижению уровня тестостерона (Т) [1–5]. Поскольку эти изменения происходят быстро и во многих регионах мира, то маловероятно, что они имеют генетическую основу и более

вероятно, что они вызваны факторами окружающей среды [5].

Распространенность бесплодия (до трети супружеских пар сталкиваются с бесплодием) и все более острая необходимость расширения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) становятся краеугольным камнем современного здравоохранения [6]. Проблема мужского бесплодия (в мире до 12% мужчин бесплодны, в зависимости от региона) осложнена тем фактом, что бесплодие сочетается с повышенным риском коморбидных заболеваний, уменьшением продолжительности жизни и повышенным риском смертности [7–9]. Идиопатическое мужское бесплодие, т.е. не имеющее ясной этиологии, составляет до 40%, оставаясь сложным состоянием для диагностики и лечения, и, по сути, является резервом еще не изученных эффектов средовых и генетических факторов на мужскую репродуктивную функцию.

Приведенные факты свидетельствуют о необходимости сохранения и повышения мужского репродуктивного потенциала популяций человека и изучения причин и механизмов обнаруженного временного тренда снижения мужской фертильности. Учитывая многочисленность факторов, влияющих на мужскую фертильность, их вариативность и взаимодействие, проблема представляется трудно решаемой. Среди наиболее значимых факторов, влияющих на мужскую репродуктивную функцию, рассматриваются эколого-климатические условия и этнический состав населения региона проживания, условия трудовой деятельности и индивидуальный образ жизни [1, 2, 4].

В последнее время все большее внимание привлекает точка зрения, что неблагоприятные тенденции в состоянии мужского репродуктивного здоровья в основном сопряжены с изменениями в индивидуальном образе жизни, который в индустриально развитых странах характеризуется преобладанием высококалорийного питания, несбалансированной диеты, гиподинамии, повышенного уровня социального стресса, связанного с урбанизацией, широким распространением курения сигарет и различных курительных смесей, алкоголя, бесконтрольного приема лекарств, позднего отцовства, мобильных телефонов и ноутбуков как источников электромагнитного излучения [10–17]. Исследования, посвященные репродуктивным последствиям хронического воздействия таких факторов, показали, что, если даже каждый из них оказывает слабое негативное воздействие, но совокупный эффект этих воздействий может вызвать значительное ослабление репродуктивного здоровья как отдельных индивидумов, так и целых популяций. Более того, хотя различные факторы могут в разной степени влиять на репродуктивный потенциал мужчин, но они часто сосуществуют и усиливают эффекты друг друга [10, 18].

Таким образом, актуальность и необходимость изучения причин и механизмов ослабления мужской фертильности фокусирует внимание на факторах индивидуального образа жизни в контексте их влияния на репродуктивное здоровье. Целью настоящего обзора является анализ современного состояния исследований, освещающих влияние ключевых этиологических факторов мужской субфертильности и бесплодия (ожирения, диеты, гиподинамии, курения и алкоголя) на качество спермы, как хорошо зарекомендовавшего себя предиктора мужской фертильности и на профиль репродуктивных гормонов, контролирующей репродуктивную функцию.

Ожирение

Ожирение характеризуется накоплением избыточного жира в организме, который оказывает

вредное влияние на состояние здоровья. Избыток жировой ткани формируется в результате положительного энергетического баланса, связанного с дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами, участвующими в метаболизме липидов. Для диагностики избыточного веса и ожирения в клинической практике применяются упрощенные оценки, предложенные ВОЗ и включающие пороговые значения индекса массы тела (ИМТ) (избыточный вес – ИМТ ≥ 25 кг/м²; ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м²). Примерно 1.9 млрд чел. в мире имеют избыточный вес или страдают ожирением. В России по данным Росстата в 2018 г. более 50% россиян были предрасположены к лишнему весу, а 17.8% мужчин и 24.5% женщин имели ожирение, избыточная масса тела зафиксирована у 46.9% мужчин и 34.7% женщин, нормальную массу тела имели лишь 34.0% мужчин и 38.1% женщин. Следует принимать во внимание, что классификация массы тела по ИМТ не учитывает распределение различных жировых депо в организме, не всегда адекватно и точно определяет ожирение и не точна при прогнозе рисков заболеваний или преждевременной смертности, обусловленных ожирением.

Растущая урбанизация и индустриализация создает определенные предпосылки для возникновения ожирения, способствуя избыточному и часто нездоровому питанию, снижению физической активности и гиподинамией населения. В современном обществе люди с избыточной массой тела или ожирением уже не являются каким-то особым случаем, а стали частью новой нормы. Более того, ожирение родителей является фактором риска избыточного веса и ожирения у потомства как в детстве, так и у взрослых [19].

Ожирение характеризуется мультиморбидностью и часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией, протромботическими и воспалительными заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом II типа, остеоартритом, снижением фертильности [11, 13, 20–25]. Рост распространенности ожирения в последние десятилетия идет параллельно росту распространенности субфертильности и бесплодия у мужчин [16]. Хотя генетические факторы влияют на индивидуальную предрасположенность к ожирению и 135 генов-кандидатов идентифицированы как ассоциированные с клиническими фенотипами ожирения, они не могут объяснить растущую эпидемию ожирения [23, 26]. Этиология ожирения включает взаимодействие генов и окружающей среды, но именно средовые факторы ответственны за рост распространенности этого заболевания, а избыточное питание и гиподинамия, которые охватывают все более широкие слои на-

селения, особенно в городах, делают значительный вклад в эпидемию ожирения [13, 17, 27–30].

Спектр эффектов избыточного веса и ожирения на мужскую фертильность весьма широк. Результаты эпидемиологических работ указывают на увеличение бесплодия и субфертильности более чем на 20% и повышенную распространенность азооспермии или олигозооспермии у мужчин с ожирением [13, 16, 27]. Ожирение отцов снижает успешность ВРТ, поскольку ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) сопровождается снижением частоты наступления беременности, увеличением случаев потери беременности и уменьшением живорождений, хотя эти результаты не всегда подтверждаются [11, 13, 21]. Избыточная масса тела и ожирение способствуют снижению качества спермы, включая объем эякулята, общее количество, концентрацию, долю подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов; повышению фрагментации ДНК сперматозоидов; нарушению баланса репродуктивных гормонов, провоцирующего гипогонадизм; ассоциировано с риском возникновения эректильной дисфункции (ЭД) [11, 13, 21, 22, 24, 27, 31–35]. Следует также отметить, что вклад ожирения в ослабление качества спермы является спорным, поскольку не всегда выявляется связь между повышенным ИМТ и одним или несколькими традиционными параметрами качества спермы: концентрацией сперматозоидов, их количеством, нормальной морфологией, подвижностью и объемом эякулята [13, 21, 33–35]. Метаболические изменения, вызванные избыточным весом или ожирением, негативно влияют на эпигенетические маркеры сперматозоидов, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов, структура хроматина и экспрессия не кодирующей РНК, которые нарушают процессы эпигенетического программирования и перепрограммирования в период раннего эмбриогенеза, меняя экспрессию генов, но, не меняя генетический код, причем новое эпигенетическое программирование частично сохраняется в последующей жизни потомства [19, 21, 32, 33]. И наконец, еще один путь ослабления сперматогенеза при ожирении связан с повышением температуры яичек из-за накопления жира в области живота, бедер и мошонки, что может уменьшить продукцию и качество сперматозоидов, сопровождаться окислительным стрессом, повреждением ДНК сперматозоидов, повышением риска мужского бесплодия [12, 21, 28].

Связь между ожирением и качеством спермы имеет гетерогенную патофизиологию. Первым и самым ярким проявлением гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системе (ГГТС) является снижение уровня общего и свободного тестостерона и увеличение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в периферической крови, что при-

водит к гипогонадизму, снижению качества спермы и ослаблению фертильности [7, 11, 24, 33, 36–40]. Принято считать, что связь между ожирением и андрогенным дефицитом является двунаправленной: низкий уровень тестостерона является причиной, способствующей ожирению, а ожирение является причиной, способствующей низкому уровню тестостерона, создавая порочный круг [41]. Гиперинсулинемия у инсулинорезистентных мужчин с ожирением также может привести к снижению уровня ГСПГ и тестостерона, который необходим для нормального сперматогенеза, а мужчины с ожирением, страдающие диабетом 2 типа, могут приобрести вторичный гипогонадизм [16]. Помимо нарушения стероидогенеза в семенниках, ожирение сопровождается снижением уровня ингибина В, что свидетельствует об ослаблении функциональной активности клеток Сертоли [16, 38].

Снижение массы тела приводит к нормализации уровня тестостерона и улучшению репродуктивных характеристик [11, 39]. Имеются данные о положительных эффектах экзогенного введения тестостерона мужчинам с ожирением, которые ассоциированы не только с уменьшением содержания висцерального жира, но и со снижением инсулинорезистентности, диастолического давления и нормализацией липидного профиля [39, 41]. Следует иметь в виду, что поскольку избыток экзогенного тестостерона ухудшает сперматогенез, он противопоказан мужчинам с ожирением, желающим иметь детей, которые уже подвержены повышенному риску ослабления фертильности из-за ожирения [39].

Другой эндокринной особенностью ожирения у мужчин является гиперэстрогемия [16, 42]. Жировая ткань способна продуцировать эстрогены путем ароматизации андрогенов и по мере повышения содержания жировой ткани растет активность фермента ароматазы, что вызывает усиленное превращение тестостерона в эстрадиол (E_2) и повышает уровень E_2 в крови. В свою очередь, E_2 жировой ткани по принципу отрицательной обратной связи подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса, вызывая снижение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и продукции тестостерона клетками Лейдига, что приводит к гипогонадотропному гипогонадизму и ослаблению фертильности [14, 33, 39]. Считается, что у мужчин с ожирением соотношение концентрации тестостерона к эстрадиолу ($T: E_2$) в крови является показателем избытка E_2 , причем целевое соотношение составляет 10 : 1. Антропометрические индикаторы ожирения (ИМТ, доля общего или абдоминального жира в организме) положительно коррелировали с уровнем E_2 у мужчин с ожирением [16]. Ингибиторы аро-

матазы эффективны при лечении бесплодных мужчин с низким соотношением Т: Е₂ и могут быть полезны при лечении мужчин с ожирением [43].

Важным связующим гормональным звеном между ожирением и мужской фертильностью являются адипокины, которые секретируются адипоцитами жировой ткани [21, 43, 44]. Лептину, одному из наиболее изученных адипокинов, отводится центральное место в регуляции мужской фертильности. Уровень сывороточного лептина повышен у большинства мужчин с ожирением и положительно связан с массой жировой ткани и ИМТ, однако избыток лептина при ожирении приводит к тому, что ГГТС становится резистентной к лептину на гипоталамическом уровне [16, 21, 44]. Лептин модулирует секрецию ГнРГ гипоталамусом через влияние на кисспептин и, таким образом, снижает продукцию ЛГ и ФСГ, что приводит к снижению продукции тестостерона клетками Лейдига и гипогонадотропному гипогонадизму, и в конечном итоге препятствует нормальному протеканию сперматогенеза. Кроме того, повышенный уровень лептина может прямо ингибировать синтез тестостерона клетками Лейдига, что еще больше снижает андрогенный статус мужчины [13, 43]. Семенная плазма также содержит лептин, повышенный уровень которого отрицательно коррелирует с общим количеством, концентрацией и прогрессивной подвижностью сперматозоидов в эякуляте, что негативно отражается на фертильности [21, 44]. Таким образом, у мужчин с ожирением повышенный уровень лептина может способствовать бесплодию и субфертильности через два механизма, приводящих к гипогонадизму и включающих резистентность к лептину и ослабление качества спермы. Другие адипокины, например, адипонектин, который синтезируется в основном адипоцитами висцеральной жировой ткани и проявляет противовоспалительное действие, оказывая супрессивный эффект на провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6, положительно влияет на сперматогенез (улучшает морфологию сперматозоидов и их способность к капацитации), а резистин, который секретируется в макрофагах, по-видимому, негативно влияет на сперматогенез (снижает подвижность сперматозоидов) [21, 44]. Кроме того, резистин потенциально может вызывать инсулинорезистентность у мужчин с ожирением, что приводит к вторичному гипогонадизму, возможно, через прямой ингибирующий эффект инсулина на функцию клеток Лейдига [43].

Среди многих факторов, участвующих в индукции сопутствующих ожирению заболеваний, системный хронический воспалительный статус является основным, который приводит к нарушениям репродуктивной функции у мужчин с ожирением. Адипоциты жировой ткани, особенно

висцеральной, продуцируют и секретируют в кровь провоспалительные цитокины, которые являются медиаторами воспаления и способствуют его усилению. При висцеральном ожирении наблюдается гипертрофия адипоцитов и инфильтрация жировой ткани провоспалительными макрофагами М1, Т-лимфоцитами и нейтрофилами с дальнейшим повышением синтеза провоспалительных хемокинов и цитокинов [16, 20, 24, 27, 33]. При ожирении системное воспаление переходит в хронический воспалительный процесс, и с этой точки зрения ожирение можно рассматривать как хроническое воспалительное заболевание. Маркером системного воспаления является базальный уровень С-реактивного белка, который выше у мужчин с ожирением, чем у мужчин с нормальным весом [24, 27]. Воспалительный процесс играет ведущую роль в развитии патологических процессов, сопровождающих ожирение, через негативные эффекты цитокинов и адипокинов на ткани и системы организма, включая репродуктивную.

Считается, что вызванное ожирением системное воспаление и оксидативный стресс в мужском репродуктивном тракте отрицательно влияют на сперматогенез, ухудшают созревание сперматозоидов в придатках яичек, увеличивают фрагментацию ДНК и вызывают эпигенетическую модификацию ДНК сперматозоидов [24, 27]. Кроме того, адипокины, секретируемые жировой тканью, модулируют сложную эндокринную регуляцию в ГГТС и нарушают стероидогенез в клетках Лейдига. Поскольку для сперматогенеза необходим высокий уровень внутритестикулярного тестостерона, то нарушение стероидогенеза в клетках Лейдига может серьезно ухудшить сперматогенез и привести к мужской субфертильности [43]. Однако точные механизмы, посредством которых системное воспаление, вызванное ожирением, влияет на эндокринную и экзокринную функцию яичек, все еще остается недостаточно изученным.

Оксидативный стресс, который рассматривается как дисбаланс между уровнем активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантов, признан одним из основных причинных факторов мужской субфертильности. Оксидативный стресс негативно действует на сперматогенез и стероидогенез [16, 21, 24, 43]. Хронический воспалительный процесс с повышенным окислением жирных кислот увеличивает образование АФК, что вызывает нарушения в сперматогенезе через механизм, включающий перекисное окисление липидов, повреждение плазматической мембраны и ДНК сперматозоидов, и в конечном итоге снижает количество, подвижность и нормальную морфологию сперматозоидов. Установлена положительная корреляция между ИМТ и индикаторами окислительного стресса в семенной плазме, кроме того, повышение ИМТ у мужчин вызывало

снижение акросомальной реакции в сперматозоидах и частоты имплантации эмбрионов после ЭКО [21, 24]. Ряд исследований подтвердил негативную ассоциацию между ожирением и целостностью ДНК сперматозоидов [16, 21, 31]. При избытке АФК окислительное повреждение ДНК приводило к мутациям, хромосомным перестройкам и образованию ДНК-аддуктов, таких как 8-оксо-2'-дезоксигуанозин, уровень которого может служить маркером оксидативного стресса. Тем не менее, нет убедительных доказательств, что ожирение всегда приводит к нарушению целостности ДНК сперматозоидов [21, 31].

Ожирение — это феномен многофакторного нарушения обмена веществ, при котором степень метаболических изменений может значительно варьировать. Нарушение липидного гомеостаза является характерной чертой ожирения (от 60 до 70% людей с ожирением страдают дислипидемией) [20, 23, 36–38]. Известно, что для нормального функционирования семенников необходим холестерин и липопротеины плазмы крови являются главным источником синтеза стероидов в клетках Лейдига и вовлечены в липидный гомеостаз клеток Сертоли [45]. Половые стероидные гормоны, которые синтезируются в семенниках, имеют общий путь биосинтеза, где холестерин является уникальным предшественником. Хотя клетки Лейдига способны к синтезу холестерина *de novo*, они также используют эфиры холестерина, поступающие из кровотока. Холестерин необходим для формирования мембран половых клеток в процессе сперматогенеза, поскольку сперматозоиды имеют двухслойную липидную плазматическую мембрану, богатую полиненасыщенными жирными кислотами, важными для обеспечения их жизнеспособности и подвижности. Клетки Сертоли синтезируют холестерин *de novo* из ацетата, однако его недостаточно для процесса сперматогенеза и холестерин большей частью поступает из системы кровообращения [45].

Исходя из важной роли липидов в стероидогенезе и сперматогенезе, можно было ожидать существенного вклада измененного липидного профиля в нарушение мужской фертильности при ожирении, но большинство исследователей, изучающих влияние ожирения на мужскую фертильность, не учитывает липидный профиль. Важно отметить, что ряд работ по этой проблеме не подтвердил связи между липидным профилем и нарушением сперматогенеза у мужчин с избыточным весом и ожирением. У бесплодных мужчин с гиперхолестеринемией и/или триглицеридемией уровень сывороточного холестерина не был связан с концентрацией или подвижностью сперматозоидов; у субфертильных мужчин также не установлено корреляции между концентрацией общего холестерина или триглицеридов в крови и концентрацией сперматозоидов в эякуляте

[45]. В нашем исследовании у российских мужчин не обнаружено связей между уровнем общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности в сыворотке крови и параметрами спермы, а также различий в липидном профиле между группами с нормальными и нарушенными параметрами спермы, несмотря на то, что для половины участников исследуемой группы была характерна дислипидемия и избыточный вес [36]. Тем не менее, положительная ассоциация между липидным профилем в сыворотке и качеством спермы установлена на значительной выборке мужчин из общей популяции, которая, однако, не включала мужчин с ожирением [46].

В тоже время влияние липидов на качество спермы устойчиво выявлялось, когда в качестве маркеров использовались уровни липидов в семенной плазме, происхождение которых пока не ясно [20]. Это подтверждают данные, что уровни холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности в семенной плазме, но не в сыворотке, положительно коррелировали с концентрацией и общим количеством сперматозоидов, их подвижностью и морфологией [47]. Таким образом, влияние дислипидемии, наблюдаемой при ожирении, на мужскую фертильность остается спорным.

В последнее время определенным интерес вызывает метаболическая гетерогенность мужского ожирения. Речь идет о мужчинах с “метаболически здоровым ожирением” (нет инсулинорезистентности, дислипидемии и других признаков МС) и о мужчинах с ожирением и нарушенным метаболическим статусом (инсулинорезистентность, дислипидемия) [48]. Распространенность “метаболически здорового ожирения” варьирует в разных странах от 2.1 до 37% [48]. Развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением определяется не только общей массой жировой ткани, но, главным образом, висцеральным ожирением, гипертрофией или гиперплазией адипоцитов и профилем адипокинов, причем масса висцерального жира является ключевым элементом оценки риска коморбидных заболеваний [48]. Вопрос о том, действительно ли мужчины с “метаболически здоровым ожирением” здоровы, остается спорным, так как имеются данные, что у половины лиц с “метаболически здоровым ожирением” в течение 10 лет развивался метаболический дисбаланс, таким образом, в долгосрочной перспективе “метаболически здоровое ожирение” не защищено от развития сопутствующих заболеваний [48].

Несмотря на большое количество исследований, механизмы влияния ожирения, включая эндокринные нарушения или системное воспаление, на мужскую фертильность все еще остаются

неустановленными. Мало изученным является вклад эколого-климатических и этнических факторов в репродуктивные последствия ожирения. Например, сопровождается ли ожирение ослаблением сперматогенеза и активности ГГТС у мужчин различных этнических групп, которые характеризуются специфическим метаболическим типом, эволюционно приспособленным к суровым климатическим условиям. Известно, что распространенность ожирения наиболее высока в популяциях негроидной расы по сравнению с представителями европеоидной или монголоидной расы, но риск ожирения у азиатов (монголоиды), родившихся в США, был в четыре раза выше, чем у азиатов иностранного происхождения [49]. Более того, даже классификация ожирения по ИМТ характеризуется расовыми особенностями, например, в Китае пороговые значения ИМТ при диагностике ожирения составляют 28 кг/м^2 , в то время как в большинстве европейских стран — это 30 кг/м^2 [49]. Имеются лишь единичные работы, в которых изучались расовые и этнические различия в метаболическом и гормональном профиле у мужчин с избыточным весом и ожирением [36–38, 49]. В серии наших исследований установлено повышение сывороточного уровня тиреоглобулина, общего холестерина и снижение общего тестостерона у молодых мужчин с избыточным весом славянской, коми и якутской этнической принадлежности, однако характер и степень изменений липидного профиля при избыточной массе тела определялись этнической принадлежностью, в то время как этнических различий в уровне тестостерона как у мужчин с нормальным, так и с избыточным весом, не наблюдалось [36–38].

Итак, избыточная масса тела и ожирение ослабляют мужскую фертильность, действуя через несколько механизмов: повышение температуры яичек, снижение качества спермы, дисбаланс функции ГГТС и формирование гипогонадизма, нарушение молекулярной структуры сперматозоидов, развитие ЭД. Ожирение отцов является фактором риска ожирения и ухудшения репродуктивного здоровья у потомства посредством эпигенетических модификаций ДНК сперматозоидов. Негативное влияние избыточной массы тела и ожирения на репродуктивную функцию мужчин, являясь одной из уникальных причин субфертильности и бесплодия, тем не менее, поддается коррективке изменением индивидуального образа жизни, фармакологическими препаратами или хирургическим вмешательством, хотя отсутствуют данные относительно долгосрочных перспектив такой коррективки. Тем не менее, в контексте мужского репродуктивного здоровья ожирение можно рассматривать как вполне предотвратимое заболевание.

Рациональное питание. Соблюдение сбалансированной диеты, как основы здорового образа жизни, является существенным фактором сохранения фертильности, и препятствующим ожирению [50, 51]. Как уже упоминалось, избыточное и нерациональное питание способствует мировой эпидемии ожирения и коморбидных заболеваний, что оказывает серьезное негативное воздействие на мужское репродуктивное здоровье. Правильное питание играет важнейшую роль не только в поддержании репродуктивного здоровья, но и в лечении метаболических заболеваний, влияющих на мужскую фертильность (ожирение, диабет 2 типа, дислипидемия, МС). В последние десятилетия население многих стран переходит к западному рациону питания, что может быть одной из причин, по которым метаболическая дисфункция становится мировой эпидемией.

Имеются достаточно убедительные данные о связи рациона питания или качества продуктов питания с параметрами сперматогенеза (общее количество, концентрация, подвижность, морфология, фрагментация ДНК сперматозоидов) или с уровнем репродуктивных гормонов [15, 30, 52]. Установлено, что диеты с высоким содержанием жиров приводят к нарушению мужской репродукции, снижая концентрацию, жизнеспособность, подвижность и целостность ДНК сперматозоидов, а также влияют на здоровье будущего потомства [50, 52]. Что касается групп продуктов, то овощи, фрукты, орехи и цельные злаки, богатые клетчаткой и антиоксидантами, а также рыба, морепродукты, птица и нежирные молочные продукты положительно влияют на качество спермы [30]. Описан ряд диет, способствующих улучшению параметров спермы, например, средиземноморская диета, общим компонентом которых является высокое потребление фруктов и овощей, бобовых и рыбы, как источников антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот (среди которых омега-3), и диет с негативным влиянием на качество спермы, включающих красное мясо и жирные молочные продукты, как источники насыщенных жиров. Потребление фруктов и овощей улучшает подвижность и морфологию сперматозоидов, в основном за счет витамина С и Е, и бета-каротина, снижающих уровень оксидативного стресса [15, 52]. Диеты, богатые холестерином, потенциально могут способствовать мужскому бесплодию и снижению качества спермы из-за нарушения проницаемости гемато-тестикулярного барьера, который ограничивает проникновение токсинов в семенные канальцы [50].

В последнее время становятся все более популярными, особенно среди молодежи, крепкий кофе, энергетические напитки и другие продукты, содержащие кофеин (чай, безалкогольные напитки, шоколад). Кофеин обладает рядом биологических эффектов, включая стимуляцию ЦНС и

сердечного ритма, повышенную секрецию катехоламинов, расслабление гладкой мускулатуры, однако в настоящее время не найдено убедительных доказательств связи между потреблением кофеина (в составе кофе, чая или других напитков) и классическими показателями сперматогенеза или целостностью ДНК сперматозоидов [52, 53]. Потребление кофе/кофеина мужчинами повышало уровень тестостерона и ГСПГ, но увеличивало вероятность анеуплоидии и диплоидии в сперматозоидах, а в некоторых исследованиях, но не во всех, сообщалось, что интенсивное употребление кофе может сопровождаться снижением плодовитости [53].

Полноценное питание, необходимое для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, должно содержать адекватное количество эссенциальных микроэлементов, а нарушение микроэлементного гомеостаза может привести к развитию патологических состояний и заболеваний репродуктивной системы [54, 55]. Например, дефицит цинка в организме достаточно распространенное явление и сопровождается гипогонадизмом, недоразвитием вторичных половых признаков, нарушением сперматогенеза, апоптозом половых клеток, снижением концентрации ЛГ и тестостерона [56, 57]. Цинк, являясь структурным элементом большого числа макромолекул и ферментов, проявляет в семенниках антиоксидантные, антибактериальные и антиапоптотические свойства [57]. Содержание цинка в семенной плазме молодых российских мужчин положительно связано с качеством спермы, поэтому определение цинка в семенной плазме можно рассматривать как полезный прием при оценке мужской фертильности [56].

Обсуждение рационального питания в контексте репродуктивного здоровья содержит множество различных аспектов, которые невозможно поместить в данный обзор. В частности, остается вне данного обзора роль чистоты питьевой воды и пищевых продуктов, поскольку поллютанты, такие как пестициды или ксеноэстрогены, действуют как эндокринные дизрапторы и индуцируют нарушения сперматогенеза и эндокринного профиля у мужчин [15]. Не обсуждается роль пищевых добавок, содержащих селен и цинк, карнитин, омега-3 жирные кислоты, коэнзим Q_{10} , витамины B_{12} и D , улучшающих качество спермы у субфертильных мужчин или повышающих результаты ВРТ [30, 54].

Гиподинамия

Гиподинамия самых широких слоев населения становится обыденным явлением современности. Уровень физической активности снижается, а малоподвижный образ жизни (например, дли-

тельный просмотр телевизора или время, проведенное перед компьютером) быстро распространяется не только в развитых странах, но и в странах с низким и средним уровнем дохода. В последние десятилетия в результате технического прогресса из всех сфер производства и быта почти полностью устранен физический труд. Сочетание механизации и роботизации производства с доступностью и повсеместным использованием личного транспорта, отказом значительной части населения от активных видов отдыха, приводит к росту числа людей, живущих в условиях малоподвижности. Низкий уровень физической активности мужчин является одной из наиболее часто обсуждаемых причин снижения репродуктивного здоровья. Вслед за снижением физической активности растет доля людей, страдающих избыточным весом и ожирением. При объяснении причин временного тренда снижения мужской фертильности, часто именно сочетание низких физических нагрузок, изменений в рационе питания и избыточная масса тела и ожирение находятся в центре внимания [52, 58, 59].

Физиологические изменения в мужской репродуктивной системе при гиподинамии, оказывающие негативное влияние на фертильность, остаются еще недостаточно изученными. В настоящее время опубликован ряд обзоров по влиянию малоподвижного образа жизни на мужскую фертильность, указывающих на противоречивость и неоднозначность имеющихся данных, предполагающих, что существенные различия в дизайне исследования могли бы объяснить противоречивые результаты. Вопрос о том, улучшают ли физические упражнения качество спермы, по-прежнему, остается дискуссионным [12, 58, 59].

Как известно, семенники оптимально функционируют при температуре, которая на два градуса ниже, чем температура тела. Малоподвижность, ожирение, повышенная температура окружающей среды и работа с ноутбуками ассоциирована с повышенной скротальной температурой [28]. Давно известно, что высокая температура среды представляет значительный риск мужского бесплодия (например, у металлургов, водителей, пекарей), поскольку нарушает функции сперматозоидов и приводит к временной задержке наступления зачатия, а малоподвижный образ жизни способствует повышению температуры мошонки и негативно влияет на качество спермы и снижает продукцию сперматозоидов. В частности, повышение скротальной температуры приводило к аресту сперматогенеза, апоптозу половых клеток, оксидативному стрессу, повреждению ДНК сперматозоидов, снижению уровня ингибина B в крови [12].

У здоровых молодых мужчин просмотр телевизора более 5 ч в день приводил к снижению

концентрации сперматозоидов в эякуляте по сравнению с теми мужчинами, кто вообще не смотрит телевизор. Кроме того, у них наблюдалось повышение уровня ФСГ и снижение уровня тестостерона [60]. У мужчин, обратившихся в клинику по поводу бесплодия в супружеской паре, определенные виды физической активности, в частности, занятия физическими упражнениями на открытом воздухе и тяжелой атлетикой более 1.5 или 2-х ч в неделю, соответственно, улучшали качество спермы, и наоборот, езда на велосипеде более 1.5 ч в неделю снижала концентрацию сперматозоидов в эякуляте по сравнению с мужчинами, которые вообще не пользовались велосипедом [61]. У фертильных и бесплодных мужчин обнаружен положительный эффект физических упражнений в форме непрерывных тренировок средней и высокой интенсивности на показатели мужской фертильности, включая качество спермы, период ожидания запланированной беременности и коэффициент живорождения [62]. Аэробные тренировки умеренной интенсивности в течение 16 нед. улучшали качество спермы (концентрацию, прогрессивную подвижность и морфологию сперматозоидов) и повышали уровень тестостерона у мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни и страдающих ожирением [63]. Эти данные могут быть объяснены, по крайней мере, частично, снижением уровня окислительного стресса и повреждения функций сперматозоидов вследствие уменьшения массы жировой ткани.

ЭД является наиболее распространенной сексуальной дисфункцией у мужчин, а гиподинамия, ожирение, гипертония, МС, сердечно-сосудистые заболевания являются факторами риска развития ЭД [24, 64]. Эпидемиологические исследования показали, что физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности ассоциируется с нормальной эректильной функцией и меньшим риском развития ЭД как при гиподинамии, так и ожирении. Аэробная физическая активность умеренной интенсивности в режиме 40 мин 4 раза в неделю в течение 6 мес. аэробной физической активности умеренной интенсивности вызывала улучшение эрективной функции [64].

Тестостерон является гормоном, влияющим на мышечный объем, силу, функцию и адаптацию к стрессу, связанному с физической нагрузкой у мужчин. Опубликованы данные, что у мужчин острые максимальные и субмаксимальные физические нагрузки могут привести к быстрому повышению концентрации тестостерона в сыворотке крови, что, вероятно, способствует лучшей адаптации и эффективности мышечной активности и функциональных возможностей во время физических упражнений [65]. Кроме того, физические упражнения повышали уровни тестостерона, ГСПГ, гормона роста и дегидроэпиандростерона в крови даже у мужчин старше 40 лет,

причем повышение уровня этих гормонов не зависело от режима, продолжительности и интенсивности тренировочных программ [66].

Физические упражнения хорошо известны как фактор, полезный для здоровья, однако чрезмерные физические нагрузки могут привести к мужскому бесплодию из-за снижения концентрации общего и свободного тестостерона, пульсативной секреции ФСГ и повышения уровня ГСПГ и снижения качества спермы в результате подавления функции ГГТС, повышения уровня окислительного стресса и хронического системного воспаления [65]. Если обычная физическая активность не связана с параметрами сперматогенеза, то езда на велосипеде более 5 ч в неделю может вызывать снижение концентрации и подвижности сперматозоидов из-за травмирующего сдавливания мошонки велосипедным седлом, нарушающего сперматогенез [67]. В то же время имеются данные, что у молодых доноров спермы физическая нагрузка разной степени не влияла на качество спермы [68].

Результаты приведенных исследований указывают на позитивный вклад умеренной физической активности в поддержании оптимального гормонального профиля и продукции сперматозоидов у мужчин. В этой связи вызывает беспокойство тот факт, что подобные исследования не проводятся в нашей стране, которые имели бы значительный резонанс, поскольку малоактивный образ жизни с увлечениями телевизионными передачами и/или персональным компьютером становится характерной чертой жизни молодежи.

Курение и алкоголь

Курение и употребление алкоголя остаются широко распространенными явлениями во всем мире, включая Россию. В настоящее время признано, что курение и чрезмерное потребление алкоголя оказывают негативное влияние на репродуктивное и общее состояние здоровья (повышен риск развития хронических заболеваний легких, опухолевых заболеваний, изменений структуры печени, коронарных сердечных заболеваний, инсультов), однако значение этих факторов обычно недооценивается, и потребление табака и алкоголя снижается слабо. В последнее время в связи с ростом мужского бесплодия и субфертильности повышенное внимание уделяется эффектам курения и алкоголя на репродуктивное здоровье мужчин [69, 70].

Курение. Курение табака распространено в большинстве стран мира и составляет около 30% среди мужчин репродуктивного возраста [71]. Хотя курение табака не рассматривается как причина мужского бесплодия, мета-анализы и исследо-

вания на больших когортах мужчин позволили установить, что у заядлых курильщиков наблюдается снижение объема эякулята, концентрации и жизнеспособности сперматозоидов, их подвижности и нормальной морфологии, причем эффекты более выражены у фертильных мужчин, а выводы по бесплодным мужчинам противоречивы [69, 71–74]. Более того, в программах ВРТ курящие пациенты имели более низкие шансы благополучной беременности и рождения потомства и более высокую вероятность спонтанных выкидышей и эктопической беременности [73, 75]. Негативное влияние курения на классические показатели спермограммы выявлялось не всегда [69, 76], либо у курильщиков наблюдалось лишь незначительное снижение концентрации и доли морфологически нормальных форм сперматозоидов [73]. Предполагается, что ухудшение качества спермы более выражено у умеренных и заядлых курильщиков, а у начинающих риск репродуктивных нарушений будет расти с увеличением “стажа” или интенсивности курения. Однако, несмотря на умеренное или даже слабое воздействие курения на показатели сперматогенеза, оно будет способствовать мужской субфертильности.

Механизм повреждающего действия табака на сперматогенез ассоциирован с повышенной концентрацией реактивных форм кислорода в семенной плазме, фрагментацией ДНК и измененным профилем метилирования ДНК в сперматозоидах [71, 73, 74, 77], увеличением частоты анеуплоидии в сперматозоидах [74, 78], нарушением баланса репродуктивных гормонов и липидов [76, 79, 80]. Токсины сигаретного дыма, уменьшая митохондриальную активность и повреждая структуру хроматина сперматозоидов, ослабляют их оплодотворяющую способность [69, 74].

Табачный дым содержит ряд токсических соединений, мутагенов и канцерогенов, включая никотин и его метаболиты, радиоактивный полоний, бензопирен, нафталин, кадмий, свинец и другие [74, 80]. Никотин является главным психоактивным соединением табака, но основное негативное влияние на репродуктивную функцию оказывают тяжелые металлы. У курильщиков выявлены негативные ассоциации между содержанием кадмия и свинца в семенной плазме и концентрацией сперматозоидов в эякуляте, причем эффект наблюдался при интенсивном курении — более 20 сигарет в день, а при небольшом “стаже” или малой интенсивности курения негативные эффекты не проявлялись [80]. Курение табака индуцирует генетические и эпигенетические изменения в сперматозоидах и их предшественниках, что приводит к фрагментации ДНК сперматозоидов и анеуплоидии, и может передаваться потомству [69, 74, 78].

Курение табака влияет на эндокринную функцию гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и семенников и включает нарушение гормональной секреции и метаболизма. У заядлых курильщиков (выкуривают более 10 сигарет в день) отмечались более высокие уровни ЛГ, пролактина и тестостерона, но не ФСГ, E_2 и ингибина *B* [76, 81, 82], хотя некоторым авторам не удалось показать изменений в гормональном статусе у курящих мужчин. Более высокие концентрации тестостерона у курильщиков сопровождалась более высокой сексуальной активностью, хотя длительный “стаж” курения вызывал ЭД [73, 76, 81].

Определенные неясности имеются в отношении дозозависимых эффектов курения на показатели репродуктивного здоровья мужчин, которые могут частично объяснять противоречивость полученных результатов. Например, некоторые исследователи относят к курильщикам тех, кто выкуривает от 1 до 15 сигарет в день, в то время как другие учитывают “стаж” курения и включают в группу курящих мужчин только тех, кто регулярно курит в течение года [83].

Другие виды табачных изделий (кальян и сигары), вероятно, оказывают такое же воздействие на мужскую репродуктивную систему как курение сигарет. Все большее распространение, особенно среди молодежи, получают электронные сигареты как безопасная замена традиционных сигарет. Имеется сообщение, что у пользователей электронных сигарет наблюдается более низкая концентрация сперматозоидов и общее количество сперматозоидов в эякуляте по сравнению с теми, кто их не употребляет [82]. Следовательно, нет оснований ожидать, что электронные сигареты, выделяющие аэрозоль, содержащий никотин и ароматизаторы, лишены токсичного действия и не влияют на функцию сперматозоидов и мужскую фертильность, однако нужны дальнейшие исследования, чтобы оценить уровень их вреда.

Итак, негативные эффекты курения табака на мужскую фертильность обусловлены не только никотином, а в основном токсическими и мутагенными соединениями, которые содержатся в табаке и приводят к развитию окислительного стресса, вызывают нарушение сперматогенеза, гормональный дисбаланс, фрагментацию ДНК сперматозоидов, провоцируют генетические изменения в сперматогонияльных стволовых клетках, которые могут передаваться потомству курильщика.

Алкоголь. Употребление алкогольных напитков считается уместным и социально приемлемым поведением в современном обществе, но за последние несколько десятилетий экспериментальные и клинические исследования показали, что чрезмерный прием алкогольных напитков негативно влияет на репродуктивную физиологию

мужчин, главным образом, вызывая изменения параметров сперматогенеза и профиля репродуктивных гормонов [10, 15, 51]. В то же время мнение о негативном воздействии малых или умеренных доз алкоголя на мужской репродуктивный потенциал, до сих пор остается противоречивым и менее определенным, возможно из-за разнообразия доступных алкогольных напитков и сложности определения пороговой дозы и частоты потребления [10, 51]. Предлагается градация потребления алкоголя в единицах/неделю, где 1 единица равна 125 мл вина или 330 мл пива или 30 мл крепких спиртных напитков или 12.5 г чистого этанола [84]. Избыточное потребление алкоголя мужчинами (более 30 мл алкоголя в день) является фактором риска мужского бесплодия, но наиболее выраженные негативные эффекты наблюдались у мужчин, которые употребляли более 25 единиц в неделю [10]. По-видимому, регулярное употребление алкоголя влияет на мужскую фертильность в большей степени, чем нерегулярное.

Имеются сообщения, что хроническое потребление алкоголя индуцирует атрофию яичек и изменения клеток Лейдига и Сертоли, а также снижает уровни ЛГ и ФСГ, уменьшает объем эякулята, продукцию, подвижность и долю морфологически нормальных сперматозоидов, а высокое потребление алкоголя (более 60 мл в день или 6 бокалов вина) может привести к азооспермии [15, 71]. Однако даже у хронических алкоголиков с азооспермией через несколько лет после прекращения употребления алкоголя шансы рождения ребенка значительно повышались [85]. Мета-анализ выявил негативное влияние умеренных доз алкоголя на результаты ЭКО, поскольку показатели живорождаемости значительно снижались, когда мужчины употребляли алкоголь за неделю или даже за месяц до процедуры ЭКО [15]. На большой выборке молодых мужчин из четырех европейских городов и четырех штатов США не было обнаружено связи между низким, либо умеренным потреблением алкоголя (8 единиц в неделю) и качеством спермы вне зависимости от вида алкоголя [86]. Другие авторы также не смогли установить ассоциацию между слабым или умеренным потреблением алкоголя и качеством спермы, но потребление алкоголя транзитивно повышало уровень тестостерона и сексуальную активность мужчин [71, 76]. В то же время у мужчин из бесплодных пар, проходящих подготовку к ВРТ, установлена *U*-образная зависимость качества спермы от потребления алкоголя: умеренное потребление (4–7 единиц/неделю) было позитивно связано с качеством спермы (объемом эякулята, общим количеством и концентрацией сперматозоидов) [84].

Таким образом, в настоящее время не существует четкой позиции относительно негативного

влияния алкоголя на мужскую репродуктивную систему, за исключением случаев хронического алкоголизма. Высокий уровень и систематическое потребление алкоголя связано с негативными изменениями в сперме, что может повлиять на фертильность, но не обнаружено доказательств негативных последствий несистематического и умеренного потребления алкоголя [87]. Возможно, противоречивость и размытость результатов связана с различным дизайном исследований, с различной индивидуальной чувствительностью к алкоголю, различными способами количественной оценки частоты и длительности воздействия фактора, недостаточной объективностью испытуемых при анкетировании, а также особенностями выборки, например, молодой возраст или небольшой стаж потребления алкоголя у испытуемых [76, 85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие факторы современного образа жизни снижают продукцию, подвижность и морфологию сперматозоидов, увеличивают повреждение ДНК сперматозоидов и могут оказывать негативное влияние на эндокринный контроль мужской репродуктивной функции, вызывая снижение мужской фертильности. Негативные демографические последствия ослабления мужского репродуктивного потенциала, обусловленные неправильным образом жизни, делают эту проблему важнейшей для отечественного здравоохранения. Несмотря на довольно большой массив данных о влиянии факторов индивидуального образа жизни на репродуктивное здоровье мужчин, проблема далека от решения. Часто авторы получают конфликтующие данные, интерпретация которых неоднозначна и не достигает консенсуса. Вероятно, величина негативного, кумулятивного или протективного эффекта зависит от эколого-климатических особенностей региона, этнических и культурных традиций населения, и, скорее всего, будет проявляться при выраженном и длительном воздействии. Многие исследования не учитывают возможного взаимодействия факторов индивидуального образа жизни, что может приводить к искаженным результатам. Очевидные преимущества имеет комплексное исследование ключевых факторов образа жизни, влияние которых на мужскую фертильность будет оценено на большой выборке мужчин из общей популяции.

Факторы индивидуального образа жизни, обсуждаемые в настоящем обзоре, относятся к числу потенциальных факторов риска снижения мужской фертильности, однако их воздействие может быть в значительной степени скорректировано изменением образа жизни, фармакологическим или хирургическим путем. Популяризация здорового образа жизни у населения с помо-

шью образовательных программ, повышения роли физкультуры и спорта, коррекции рациона питания в сочетании с использованием фармакотерапии может остановить снижение мужской фертильности и, следовательно, помочь супружеским парам оптимизировать шансы на естественное зачатие.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 19-15-00075-П).

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

Вклад авторов в публикацию. Л.В. Осадчук — подборка и анализ соответствующей литературы, написание рукописи; А.В. Осадчук — идея и руководство работой, редактирование рукописи, резюме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility // *Physiol. Rev.* 2016. V. 96. № 1. P. 55.
2. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2017. V. 23. № 6. P. 646.
3. De Jonge C., Barratt C.L.R. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap // *Andrology.* 2019. V. 7. № 6. P. 762.
4. Осадчук Л.В., Осадчук А.В. Популяционные исследования мужского репродуктивного потенциала: качество сперматозоидов как маркер репродуктивного здоровья // *Урология.* 2020. № 3. С. 111. Osadchuk L.V., Osadchuk A.V. [Epidemiological studies of the male reproductive potential: sperm quality as a marker of reproductive health] // *Urologiia.* 2020. № 3. P. 111.
5. Aitken R.J. The changing tide of human fertility // *Hum. Reprod.* 2022. V. 37. № 4. P. 629.
6. Cairo Consensus Workshop Group. The current status and future of andrology: A consensus report from the Cairo workshop group // *Andrology.* 2020. V. 8. № 1. P. 27.
7. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2015. Т. 21. № 5. С. 89. Galimova E.F., Galimov S.H.N. [Male fertility: modifiable and non-modifiable risk factors (a review)] // *Problemy Reproduktsii.* 2015. V. 21. № 5. P. 89.
8. Kasman A.M., Li S., Luke B. et al. Male infertility and future cardiometabolic health: does the association vary by sociodemographic factors? // *Urology.* 2019. V. 133. P. 121.
9. Glazer C.H., Eisenberg M.L., Tøttenborg S.S. et al. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study // *Hum. Reprod.* 2019. V. 34. № 11. P. 2266.
10. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? // *Fertil. Steril.* 2015. V. 103. № 1. P. 22.
11. Chambers T.J., Richard R.A. The impact of obesity on male fertility // *Hormones (Athens)* 2015. V. 14. № 4. P. 563.
12. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility // *Arab J. Urol.* 2018. V. 16. № 1. P. 10.
13. Amiri M., Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 18. № 3. P. e101776.
14. Balawender K., Orkisz S. The impact of selected modifiable lifestyle factors on male fertility in the modern world // *Cent. European J. Urol.* 2020. V. 73. № 4. P. 563.
15. Benatta M., Kettache R., Buchholz N., Trinchieri A. The impact of nutrition and lifestyle on male fertility // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2020. V. 92. № 2. P. 121.
16. Leisegang K., Sengupta P., Agarwal A., Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management // *Andrologia.* 2021. V. 53. № 1. P. e13617.
17. Nassan F.L., Chavarro J.E., Tanrikut C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? // *Fertil. Steril.* 2018. V. 110. № 4. P. 570.
18. Ramírez N., Estofán G., Tissera A. et al. Do aging, drinking, and having unhealthy weight have a synergistic impact on semen quality? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021. V. 38. № 11. P. 2985.
19. Hieronimus B., Ensenauer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2021. V. 75. № 12. P. 1735.
20. Pakpahan C., Rezano A., Margiana R. et al. The association between lipid serum and semen parameters: a systematic review // *Reprod. Sci.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01040-8>
21. Davidson L.M., Millar K., Jones C. et al. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility // *Hum. Fertil. (Camb).* 2015. V. 18. № 3. P. 184.
22. Moon K.H., Park S.Y., Kim Y.W. Obesity and erectile dysfunction: from bench to clinical implication // *World J. Men's Health.* 2019. V. 37. № 2. P. 138.
23. Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к Covid-19 // *Проблемы эндокринологии.* 2021. Т. 67. № 4. С. 20. Timasheva Y.R., Balkhiyarova Z.R., Kochetova O.V. [Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to Covid-19] // *Problems of Endocrinology.* 2021. V. 67. № 4. P. 20.
24. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение — диагностика и терапевтические подходы // *Ожирение и метаболизм.* 2019. Т. 16. № 3. С. 29. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G. [Male health and obesity — diagnostic and therapeutic approach] // *Obesity and Metabolism.* 2019. V. 16. № 3. P. 29.

25. *Kivimäki M., Strandberg T., Pentti J. et al.* Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. V. 10. № 4. P. 253.
26. *Crovesy L., Rosado E.L.* Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity // *Nutrition.* 2019. V. 67–68. P. 110547.
27. *Liu Y., Ding Z.* Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society // *Reproduction.* 2017. V. 154. № 4. P. R123.
28. *Józków P., Rossato M.* The impact of intense exercise on semen quality // *Am. J. Men's Health.* 2017. V. 11. № 3. P. 654.
29. *Congdon P.* Obesity and urban environments // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. V. 16. № 3. P. 464.
30. *Salas-Huetos A., James E.R., Aston K.I. et al.* Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns // *Reprod. Biol.* 2019. V. 19. № 3. P. 219.
31. *Sepidarkish M., Maleki-Hajiagha A., Maroufizadeh S. et al.* The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2020. V. 44. № 3. P. 549.
32. *Marcho C., Oluwayiose O.A., Pilsner J.R.* The preconception environment and sperm epigenetics // *Andrology.* 2020. V. 8. № 4. P. 924.
33. *Корнеев И.А., Мацуева И.А.* Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение // *Урологические ведомости.* 2021. Т. 11. № 2. С. 153.
Korneyev I.A., Matsueva I.A. [Male infertility, metabolic syndrome and obesity] // *Urology Reports (St. Petersburg).* 2021. V. 11. № 2. P. 153.
34. *Guo D., Wu W., Tang Q. et al.* The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 30. P. 48619.
35. *Wang E.Y., Huang Y., Du Q.Y. et al.* Body mass index effects sperm quality: a retrospective study in Northern China // *Asian J. Androl.* 2017. V. 19. № 2. P. 234.
36. *Osadchuk L., Tipisova E., Kleshchev M. et al.* Study of semen quality, reproductive hormone levels, and lipid levels in men from Arkhangelsk, a city in North of European Russia // *Am. J. Men's Health.* 2020. V. 14. № 4. P. 1557988320939714.
37. *Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Людинина А.Ю. и др.* Изменение гормонального и метаболического статуса у мужчин этнической группы коми с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм.* 2013. Т. 10. № 2. С. 28.
Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Ludinina A.Yu. et al. [Changes in hormonal and metabolic status in men of an ethnic group Komi with overweight and obesity] // *Obesity and Metabolism.* 2013. V. 10. № 2. P. 28.
38. *Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Петрова П.Г. и др.* Гормональный и метаболический статус у мужчин якутской этнической принадлежности с избыточной массой тела и ожирением // *Проблемы репродукции.* 2014. Т. 20. № 2. С. 78.
Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Petrova P.G. et al. [Hormonal and metabolic status in men of Yakut ethnic group with overweight and obesity] // *Problemy Reproduktsii.* 2014. V. 20. № 2. P. 78.
39. *Fui M.N., Dupuis P., Grossmann M.* Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management // *Asian J. Androl.* 2014. V. 16. № 2. P. 223.
40. *Grasa M.D., Gulfo J., Camps N. et al.* Modulation of SHBG binding to testosterone and estradiol by sex and morbid obesity // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. V. 176. № 4. P. 393.
41. *Caliber M., Saad F.* Testosterone therapy for prevention and reversal of type 2 diabetes in men with low testosterone // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021. V. 58. P. 83.
42. *Ma J.X., Wang B., Li H.S. et al.* Association between obesity-associated markers and semen quality parameters and serum reproductive hormones in Chinese infertile men // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020. V. 18. № 1. P. 95.
43. *Sengupta P., Dutta S., Karkada I.R., Chinni S.V.* Endocrinopathies and male infertility // *Life (Basel).* 2021. V. 12. № 1. P. 10.
44. *Elfassy Y., Bastard J.P., McAvoy C. et al.* Adipokines in semen: physiopathology and effects on spermatozoas // *Int. J. Endocrinol.* 2018. V. 2018. P. 3906490.
45. *Sèdes L., Thirouard L., Maqdasy S. et al.* Cholesterol: A gatekeeper of male fertility? // *Front. Endocrinol.* 2018. V. 9. P. 369.
46. *Liu C.Y., Chou Y.C., Lin S.H. et al.* Serum lipid profiles are associated with semen quality // *Asian J. Androl.* 2017. V. 19. № 6. P. 633.
47. *de Neergaard R., Nielsen J.E., Jørgensen A. et al.* Positive association between cholesterol in human seminal plasma and sperm counts: results from a cross-sectional cohort study and immunohistochemical investigations // *Andrology.* 2018. V. 6. № 6. P. 817.
48. *Deng X., Wang P., Yuan H.* Epidemiology, risk factors across the spectrum of age-related metabolic diseases // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2020. V. 61. P. 126497.
49. *McCray N.L., Young H.A., Irwig M.S. et al.* The association between race, obesity, and sperm quality among men attending a university physician practice in Washington, DC // *Am. J. Men's Health.* 2020. V. 14. № 3. P. 1557988320925985.
50. *Giahi L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R.* Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades // *Nutr. Rev.* 2016. V. 74. № 2. P. 118.
51. *Gaskins A.J., Chavarro J.E.* Diet and fertility: a review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218. № 4. P. 379.
52. *Iacqua A., Izzo G., Emerenziani G.P. et al.* Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. V. 16. № 1. P. 115.
53. *Ricci E., Viganò P., Cipriani S. et al.* Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review // *Nutr. J.* 2017. V. 16. № 1. P. 37.
54. *Mirnamniha M., Faroughi F., Tahmasbpour E. et al.* An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process // *Rev. Environ. Health.* 2019. V. 34. № 4. P. 339.
55. *Skalny A.V., Aschner M., Tinkov A.A.* Zinc // *Adv. Food Nutr. Res.* 2021. V. 96. P. 251.
56. *Osadchuk L., Kleshchev M., Danilenko A., Osadchuk A.* Impact of seminal and serum zinc on semen quality and

- hormonal status: A population-based cohort study of Russian young men // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021. V. 68. P. 126855.
57. *Осадчук Л.В., Даниленко А.Д., Осадчук А.В.* Влияние цинка на мужскую фертильность // *Урология.* 2021. № 5. С. 84.
Osadchuk L.V., Danilenko A.D., Osadchuk A.V. [An influence of zinc on male infertility] // *Urologiia.* 2021. № 5. P. 84.
 58. *Ibañez-Perez J., Santos-Zorrozua B., Lopez-Lopez E. et al.* An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. V. 299. № 4. P. 901.
 59. *Lavín-Pérez A.M., Collado-Mateo D., Villafaina S., Calle-Guisado V.* The role of exercise to reduce the impact of diabetes in the seminal quality: a systematic review // *Medicina (Kaunas).* 2021. V. 57. № 2. P. 159.
 60. *Priskorn L., Jensen T.K., Bang A.K. et al.* Is sedentary lifestyle associated with testicular function? A cross-sectional study of 1.210 men // *Am. J. Epidemiol.* 2016. V. 184. № 4. P. 284.
 61. *Gaskins A.J., Afeiche M.C., Hauser R. et al.* Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center // *Hum. Reprod.* 2014. V. 29. № 1. P. 2575.
 62. *Hajizadeh Maleki B., Tartibian B., Chehrazai M.* Effectiveness of exercise training on male factor infertility: a systematic review and network meta-analysis // *Sports Health.* 2022. V. 14. № 4. P. 508.
 63. *Rosety M.Á., Díaz A.J., Rosety J.M. et al.* Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults // *Nutr. Hosp.* 2017. V. 34. № 3. P. 608.
 64. *Gerbild H., Larsen C.M., Graugaard C., Areskoung Josefsen K.* Physical activity to improve erectile function: a systematic review of intervention studies // *Sex. Med.* 2018. V. 6. № 2. P. 75.
 65. *Sansone A., Sansone M., Vaamonde D. et al.* Sport, doping and male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. V. 16. № 1. P. 114.
 66. *Zouhal H., Jayavel A., Parasuraman K. et al.* Effects of exercise training on anabolic and catabolic hormones with advanced age: A systematic review // *Sports Med.* 2022. V. 52. № 6. P. 1353.
 67. *Minas A., Fernandes A.C.C., Maciel Júnior V.L. et al.* Influence of physical activity on male fertility // *Andrologia.* 2022. V. 54. № 7. P. e14433.
 68. *Matorras R., Navarro A., Ramos D. et al.* Physical activity and sperm quality: influence in sperm donors // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022. V. 20. № 1. P. 83.
 69. *Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C.* Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen // *Eur. Urol.* 2016. V. 70. № 4. P. 635.
 70. *Аполухин О.И., Красняк С.С.* Влияние алкоголя на мужскую репродуктивную систему // *Общественное здоровье.* 2021. Т. 1. № 2. С. 7.
Apolikhin O.I., Krasnyak S.S. [The impact of alcohol on the male reproductive system] // *Public Health.* 2021. V. 1. № 2. P. 7.
 71. *Sansone A., Di Dato C., de Angelis C. et al.* Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. V. 16. № 1. P. 3.
 72. *Lotti F., Corona G., Vitale P. et al.* Current smoking is associated with lower seminal vesicles and ejaculate volume, despite higher testosterone levels, in male subjects of infertile couples // *Hum. Reprod.* 2015. V. 30. № 3. P. 590.
 73. *Dai J.-B., Wang Z.-X., Qiao Z.-D.* The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility // *Asian J. Androl.* 2015. V. 17. № 6. P. 954.
 74. *Omolaoye T.S., El Shahawy O., Skosana B.T. et al.* The mutagenic effect of tobacco smoke on male fertility // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021.
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-16331-x>
 75. *Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M.* Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature // *Reprod. Toxicol.* 2018. V. 80. P. 49.
 76. *Осадчук Л.В., Попова А.В., Еркович А.А. и др.* Влияние курения и алкоголя на репродуктивные и метаболические показатели молодых мужчин Западной Сибири // *Урология.* 2017. № 4. С. 62.
Osadchuk L.V., Popova A.V., Erkovich A.A. et al. [Effects of smoking and alcohol consumption on reproductive and metabolic indicators in young men in Western Siberia] // *Urologiia.* 2017. № 4. P. 62.
 77. *Емокпае М.А., Brown S.I.* Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification // *Reprod. Fertil.* 2021. V. 2. № 1. P. R13.
 78. *Gunes S., Metin Mahmutoglu A., Arslan M.A., Henkel R.* Smoking-induced genetic and epigenetic alterations in infertile men // *Andrologia.* 2018. V. 50. № 9. P. e13124.
 79. *Li X.X., Zhao Y., Huang L.X. et al.* Effects of smoking and alcohol consumption on lipid profile in male adults in northwest rural China // *Public Health.* 2018. V. 157. P. 7.
 80. *Harlev A., Agarwal A., Gunes S.O. et al.* Smoking and male infertility: an evidence-based review // *World J. Men's Health.* 2015. V. 33. № 3. P. 143.
 81. *Jandíková H., Dušková M., Stárka L.* The influence of smoking and cessation on the human reproductive hormonal balance // *Physiol. Res.* 2017. V. 66. Suppl 3. P. S323.
 82. *Holmboe S.A., Priskorn L., Jensen T.K. et al.* Use of e-cigarettes associated with lower sperm counts in a cross-sectional study of young men from the general population // *Hum. Reprod.* 2020. V. 35. № 7. P. 1693.
 83. *Kovac J.R., Khanna A., Lipshultz L.I.* The effects of cigarette smoking on male fertility // *Postgrad. Med.* 2015. V. 127. № 3. P. 338.
 84. *Ricci E., Noli S., Ferrari S. et al.* Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic // *Andrology.* 2018. V. 6. № 5. P. 690.

85. *Guthauser B., Boitrelle F., Plat A. et al.* Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review // *Alcohol Alcohol.* 2014. V. 49. № 1. P. 42.
86. *Jensen T.K., Swan S., Jørgensen N. et al.* Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA // *Hum. Reprod.* 2014. V. 29. № 8. P. 1801.
87. *Ricci E., Beitawi S.A., Cipriani S. et al.* Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2017. V. 34. № 1. P. 38.

Individual Lifestyle and Male Fertility

L. V. Osadchuk^{a, *}, A. V. Osadchuk^a

^a*Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia*

^{*}*E-mail: losadch@bionet.nsc.ru*

Over the past decades, there has been a significant decline in the birth rate in many countries raising the question of the role and degree of involvement of biological factors in this process. Up to 30% of couples of reproductive age have fertility problems, and in half of the cases, the cause is the male factor. However, up to 40% of cases of male infertility are idiopathic, i.e. with unexplained causes. More and more evidence suggests that environmental factors are the causes of growing male infertility and subfertility, among which the individual lifestyle seems to be the most significant. Many researchers believe that lifestyle factors make a significant contribution to the existing negative trend of global decline in male reproductive potential. The main factors of an individual lifestyle that cause a weakening of male reproductive health are considered to be obesity, nutrition, physical inactivity, smoking, excessive alcohol intake, psychological stress, low-level radio-frequency electromagnetic fields (mobile telephones and portable computers), aging and others. Many factors of an individual lifestyle can reduce the sperm production, mobility and normal morphology, increase damage to the DNA of spermatozoa, and have a negative impact on the endocrine control of reproductive function, which can lead to male subfertility and infertility. In recent years, a significant amount of data has been accumulated that allows us to create an exhaustive and multifaceted picture of the lifestyle effects on the male reproductive function. This review focuses on the negative impact of the most common factors: obesity, diet, sedentary lifestyle, smoking and alcohol consumption on spermatogenesis and the profile of reproductive hormones in men.

Keywords: male fertility, spermatogenesis, reproductive hormones, obesity, nutritional factors, sedentary lifestyle, smoking, alcohol.