ISSN 0131-1646

Том 50, Номер 2 Март - Апрель 2024

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

НАУКА
1727

СОДЕРЖАНИЕ

Том 50, номер 2, 2024 **Март – Апрель**

Диссоциация когнитивных изменений при унилатеральных лучевых воздействиях на гиппокамп

О. А. Кроткова, Г. В. Данилов, М. В. Галкин, А. Ю. Кулёва, М. Ю. Каверина, Е. В. Ениколопова, Ю. В. Струнина, Г. Н. Ениколопов 5

Половые различия в эффекте полиморфизма *Val66Met* мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*) в отношении показателей базовой ЭЭГ-коннективности

Е. Ю. Приводнова, Н. В. Вольф 20

ЭЭГ-корреляты конкурентных и кооперационных взаимодействий

А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, С. С. Таможников, П. Д. Рудыч, Е. А. Заварзин, А. Е. Сапрыгин, Е. А. Меркулова, Г. Г. Князев 32

Локализация движущихся звуковых стимулов в условиях пространственной маскировки

Е. А. Петропавловская, Л. Б. Шестопалова, Д. А. Саликова 43

Глазодвигательная активность и вегетативное обеспечение когнитивной деятельности при чтении у подростков. Часть I. Функциональная “цена” когнитивной деятельности при чтении текста с экрана электронного устройства у подростков

Ю. Н. Комкова, М. М. Безруких, К. Ю. Бабанова, Т. С. Рябкова, А. Г. Усцова 57

Физиологические особенности реакции систем дыхания и кровообращения на физическую нагрузку у студентов, занимающихся зимним футболом

Л. В. Капилевич, А. А. Ильин, Л. Цзяо, Ф. Сяо, С. Г. Кривощеков 70

Сопряженность β-адренореактивности эритроцитарных мембран с клинико-лабораторными показателями у больных резистентной артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа

С. А. Афанасьев, М. А. Манукян, Т. Ю. Реброва, И. В. Зюбанова, Э. Ф. Муслимова, Е. И. Солонская, В. А. Корепанов, В. А. Личикаки, Д. С. Кондратьева, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская 84

Исследование оптического аппарата глаза в условиях “сухой” иммерсии

М. А. Грачева, О. М. Манько 94

Влияние системной эндотоксинемии на структуру стенки брахиоцефальных артерий или потенциальная клиническая модель оценки эффективности антивозрастных мероприятий

Д. П. Покусаева, И. А. Аниховская, С. Г. Морозов, М. Ю. Яковлев 101

ОБЗОРЫ

Адаптация организма ребенка к обучению в начальной школе

В. Д. Сонькин, И. В. Ермакова, Л. В. Макарова, Т. М. Параничева 110

Кардиомиопатия, индуцированная физическими нагрузками. Историческая справка и обзор современной литературы

Е. А. Гаврилова, С. А. Сайганов 133

Нейротрофическая гипотеза развития депрессии

А. Л. Ясенявская, А. А. Цибизова, М. А. Самотруева 142

CONTENTS

Vol. 50, No. 2, 2024 **March – April**

Double Dissociation of Cognitive Varies under Unilateral Radiation Exposure on the Hippocampus

O. A. Krotkova, G. V. Danilov, M. V. Galkin, A. Yu. Kuleva, M. Yu. Kaverina, E. V. Enikolopova, Yu. V. Strunina, G. N. Enikolopov 5

Sex Differences in the Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphism on Baseline EEG Connectivity

E. Yu. Privodnova, N. V. Volf 20

EEG-Correlates of Competition and Cooperation

A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, S. S. Tamozhnikov, P. D. Rudych, E. A. Zavarzin, A. E. Saprygin, E. A. Merkulova, G. G. Knyazev 32

Localization of Moving Sound Stimuli under Conditions of Spatial Masking

E. A. Petropavlovskaia, L. B. Shestopalova, D. A. Salikova 43

Eye Movements and Autonomic Regulation of Cognitive Activity during Reading in Adolescence. Part I. Functional "Cost" of Cognitive Activity when Reading Text from the Screen in Adolescence

Yu. N. Komkova, M. M. Bezrukikh, K. U. Babanova, T. S. Ryabkova, A. G. Ustsova 57

Physiological Features of the Response of the Respiratory and Circulation Systems to Physical Load in Students Engaged in Winter Football

L. V. Kapilevich, A. A. Ilyin, L. Jiao, F. Xiao, S. G. Krivoshchekov 70

The Correlation of β-Adrenoreactivity of Erythrocyte Membranes with Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Resistant Hypertension in the Presence and Absence of Type 2 Diabetes Mellitus

S. A. Afanasiev, M. A. Manukyan, T. Yu. Rebrova, I. V. Zyubanova, E. F. Muslimova, E. I. Solonskaya, V. A. Korepanov, V. A. Lichikaki, D. S. Kondratieva, V. F. Mordovin, A. Yu. Falkovskaya 84

Optical Apparatus of the Eye under Conditions of "Dry" Immersion

M. A. Gracheva, O. M. Manko 94

The Effect of Systemic Endotoxinemia on the Structure of the Brachiocephal Arteries Wall or a Potential Clinical Model for Assessing the Efficacy of Anti-Aging Measures

D. P. Pokusaeva, I. A. Anikhovskaya, S. G. Morozov, M. Yu. Yakovlev 101

REVIEWS

Adaptation of the Child's Body to Primary School Education
V. D. Son'kin, I. V. Ermakova, L. V. Makarova, T. M. Paranicheva 110

Exercise-Induced Cardiomyopathy. New Foreign and Old Domestic Representations
E. A. Gavrilova, S. A. Saiganov 133

Neurotrophic Hypothesis of Development of Depression
A. L. Yasenyavskaya, A. A. Tsibizova, M. A. Samotrueva 142

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 5–19

УДК 612.821.2

ДИССОЦИАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ УНИЛАТЕРАЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ГИППОКАМП

© 2024 г. О. А. Кроткова[1, *], Г. В. Данилов[1], М. В. Галкин[1], А. Ю. Кулёва[2], М. Ю. Каверина[1], Е. В. Ениколопова[3], Ю. В. Струнина[1], Г. Н. Ениколопов[4]

[1]ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" Минздрава России, Москва, Россия

[2]ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

[3]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

[4]Университет Стони-Брук, Нью-Йорк, США

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

Поступила в редакцию 25.07.2023 г.
После доработки 27.11.2023 г.
Принята к публикации 08.12.2023 г.

Хотя ключевая позиция гиппокампа (ГП) в процессах памяти не подвергается сомнению, специфика его участия в когнитивных процессах еще не установлена. При этом роль ГП в дифференциации новизны впечатлений часто обсуждается в контексте взрослого гиппокампального нейрогенеза. Лучевое воздействие на ГП, ингибирующее процессы нейрогенеза, могут служить моделью изучения этой взаимосвязи. Исследовалась однородная выборка из 28 пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области (МХСО), прилежащими к ГП. Средний возраст выборки 51.18 (SD = 10.16). У 15 больных диагностировалось левостороннее расположение опухоли (ЛРО) и у 13 – правостороннее (ПРО). Эти две группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и морфометрическим характеристикам. С целью остановки роста опухоли больные проходили лучевую терапию (ЛТ), при которой ГП на стороне патологического процесса вынужденно получал дозу, сопоставимую с дозой в опухоли. Исследование с помощью оригинальной методики оценки зрительной памяти осуществлялось перед началом ЛТ, сразу после ее окончания, через 6 и 12 мес. после окончания. Были получены данные о более ранних изменениях характеристик памяти, опосредуемых правой гиппокампальной областью, но при этом — более выраженных отдаленных когнитивных последствиях ионизирующего воздействия на ГП левого полушария.

Ключевые слова: гиппокамп, нейрогенез, память, внимание, радиотерапия менингиом хиазмально-селлярной области.

DOI: 10.31857/S0131164624020017, **EDN:** VLRENU

В настоящее время гиппокамп (ГП) — один из лидеров среди структур мозга по числу научных публикаций, посвященных мозговому обеспечению когнитивных процессов. Клинические наблюдения демонстрируют формирование грубейшего амнестического синдрома при двустороннем поражении ГП. У пациентов возникают выраженные нарушения памяти на текущие события при относительной сохранности приобретенных до болезни знаний и впечатлений личного опыта [1–6]. С другой стороны, интерес к ГП стимулируется новыми данными о взрослом нейрогенезе, происходящем у человека в ряде мозговых структур (зубчатая извилина ГП, субвентрикулярная зона боковых желудочков, прозрачная перегородка), попытками определить роль вновь образованных нейронов в когнитивном функционировании [7–11]. Генерация новых нейронов в мозге млекопитающих поддерживается на протяжении всей жизни благодаря пролиферации и дифференцировке стволовых клеток, однако эти процессы нарушаются при депрессии и нейродегенеративных расстройствах, болезни Альцгеймера и Паркинсона [12–15]. Все эти данные представляют ГП как одну из ключевых структур в реализации когнитивных явлений. При этом связанные с ГП исследования способствуют решению многих клинических вопросов.

Еще в работах О.С. Виноградовой с повреждением ГП у модельных животных высказывалась гипотеза о том, что проходящие через ГП кольцевые афферентно-эфферентные пути обеспечивают сопоставление вновь поступающих впечатлений с имеющимися в памяти. При этом сдвиг маркировки в сторону новизны или ее нивелирования (упрощения и обобщения поступающих раздражителей) зависит от текущего состояния особи [16]. В более поздних литературных источниках эти процессы описываются в разных терминах. Например, *A.P. Maurer* и *L. Nadel* [17] ключевым понятием делают "контекст". Окружающая среда при перемещении животного в пространстве изменяется. Но этот контекст воспринимается постоянным, пока не превышен определенный порог или не пересечена какая-то граница. Мозг генерирует адаптивное поведение особи, которое остается постоянным в определенном диапазоне изменений входных сигналов от окружающей среды или от внутреннего состояния особи. ГП непрерывно отслеживает изменения контекста, функционируя в режиме континуума. Особи могут обнаруживать как сходство, так и различие входной информации, генерируя адаптивный физиологический ответ. Рекуррентные нейронные сети ГП способны к самоорганизации, так что они не требуют априорного обучения для формирования пространственно-временного паттерна. Активность постоянно циркулирует по нейронным петлям. Информация из любого источника накладывается на текущую активность и взаимодействует с ней таким образом, что может усилить текущую траекторию или значительно изменить ее, постоянно "гоняясь за собственным хвостом". ГП обеспечивает непрерывность контекста за счет наличия вложенных друг в друга анатомических нейронных петель, что позволяет системе в значительной степени управлять собой и поддерживать надежную циркуляцию информации [17].

Континуум маркировки информации по степени новизны не является жестко фиксированным. Он определяется текущим состоянием особи, ее возможностями ассимиляции изменений окружающей среды. Старые поведенческие стереотипы менее ресурсозатратны. Для пожилой особи высокий порог для признания текущих впечатлений новыми — это условие адаптивного поведения, позволяющего опираться на сложившиеся, выверенные и хорошо отработанные поведенческие решения. Нивелирование новизны — это условие выживания при общем, связанном с возрастом, снижении физических и физиологических возможностей организма. Экспериментально установлено, что пожилым животным для дифференциации впечатлений требуются бóльшие различия с прежней, усвоенной ранее, информацией, чем молодым особям [18, 19]. Пожилые люди нуждаются в бóльшем, чем молодые, несходстве входной информации, чтобы принять решение о различии с ранее встречавшейся аналогичной информацией. У пожилых особей наблюдается сдвиг маркировки информации в сторону ее обобщения и генерализации, у молодых — в сторону дискриминации стимулов. И эти данные также дают отсылку в сторону снижающегося с возрастом нейрогенеза в ГП [18, 20–22].

В исследованиях функций ГП у человека наибольшее распространение получила экспериментальная модель сравнения визуально сходных объектов, предъявляемых с определенным интервалом времени. В этих заданиях испытуемый должен определить, тождественны ли объекты, различаются ли в мелких деталях или ничего похожего между ними не обнаруживается. Считается, что именно в момент восприятия похожего стимула, когда такой стимул по памяти сличается с виденным ранее, регистрируется специфическое (и решающее) участие ГП в функционировании нейрональной сети мозга [20, 21, 23, 24]. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) высокого разрешения, действительно, позволила зарегистрировать в эти моменты специфический мультивоксельный паттерн активации в ГП, связанный с правильностью последующего ответа испытуемого [20, 25–28].

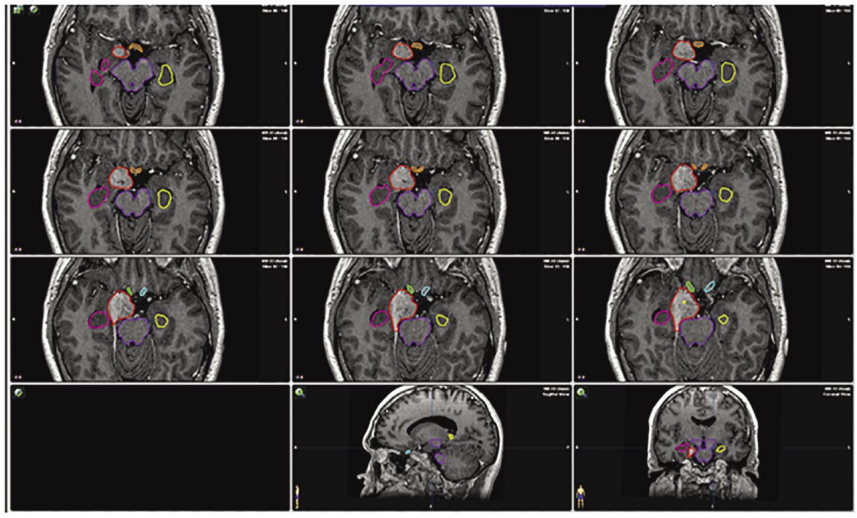
Однако причинно-следственная связь между особенностями сравнения паттернов информации и процессами нейрогенеза в ГП до сих пор не установлена. В первую очередь, из-за очевидных ограничений преднамеренного манипулирования нейрогенезом у людей. В этой связи уникальной ситуацией становится возможность наблюдения за пациентами с менингиомами хиазмально-селлярной области (МХСО), получающими ЛТ, направленную на остановку роста опухоли. МХСО являются внемозговыми доброкачественными новообразованиями, располагающимися на основании мозга в непосредственной близости к медио-базальным отделам левой или правой височной доли. Опухоль непосредственно прилежит к ГП, но не инфильтрирует вещество мозга. Медленный рост этих новообразований, сопровождаемый компенсаторными перестройками, является еще одним объяснением длительного отсутствия выраженной клинической симптоматики у таких больных [29, 30]. С целью остановки роста опухоли больные проходят ЛТ, при которой ГП вынужденно получает дозу сопоставимую с дозой в опухоли [31]. Поскольку лучевая нагрузка на стороне расположения опухоли на порядок превышает воздействие радиации на противоположное полушарие, она может рассматриваться как унилатеральная. Задачей работы являлось изучение последовательности когнитивных изменений при лево- и правостороннем лучевом воздействии на ГП в группе пациентов с МХСО.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 28 пациентов с МХСО от 30 до 65 лет, средний возраст выборки 51.18 (*SD* = 10.16); 24 женщины. Ни у кого из пациентов ранее в анамнезе не было ЛТ и нейрохирургических вмешательств. Во всех случаях диагноз “доброкачественной менингиомы” был установлен на основании типичной клинической картины и данных нейровизуализации. Всем больным проводили топометрическую МРТ головы в аксиальной проекции в режиме 3*D SPGR* (до и после введения контрастного вещества с толщиной срезов 1.0 мм) и в режиме Т2 (до введения контраста, с толщиной срезов 2.0 мм). Для точной оценки объема опухоли и ее пространственного расположения проводили оконтуривание опухоли и ГП в системе дозиметрического планирования *iPlan* (*BrainLab*). Оконтуривание ГП проводили на основании протокола *RTOG* 0933 и работ [32] на аксиальных изображениях, последовательно вручную на каждом срезе с использованием всех доступных модальностей. На рис. 1 представлены примеры послойного оконтуривания ГП и опухоли (рис. 1, *А*), а также трехмерной реконструкции опухоли и основных критических структур (рис. 1, *Б*). Красным цветом выделена опухоль, розовым — правый ГП, желтым — левый ГП.

Лечение пациентов проводили в отделении радиотерапии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад.

А



Б

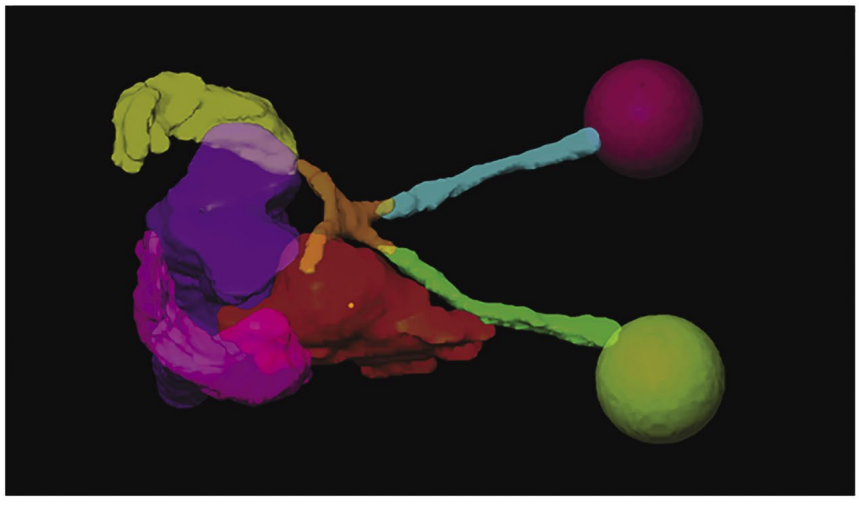


Рис. 1. Изображение опухоли, гиппокампа (ГП) и других критических структур в программе планирования лучевой терапии (ЛТ).
А - пример определения объемов опухоли, ГП и других критических структур на аксиальных томограммах в режиме Т1 с контрастным усилением. *Б* - пример трехмерной реконструкции опухоли и основных критических структур.

Н.Н. Бурденко (г. Москва). Индивидуальный план ЛТ предполагал нахождение оптимального соотношения лечебной дозы в опухоли и лучевой нагрузки в близлежащих критических структурах. Стереотаксическую конформную ЛТ проводили при помощи фотонного пучка по стандартной методике на аппарате "*Novalis*" (*Varian*, США) – линейном ускорителе электронов (6 МэВ), оснащенном микромноголепестковым коллиматором. Курс лечения состоял из 30 ежедневных сеансов облучения в режиме стандартного фракционирования, с разовой очаговой дозой 1.8 Гр, суммарной — 54 Гр.

Дизайн методики исследования был основан на современных представлениях об участии ГП в мнестических процессах и особенностях смещения фокуса внимания при минимальных стимульных экспозициях в сторону, ипсилатеральную пораженному полушарию. По ключевым словам своей направленности, разработанная нами методика получила название — Методика АВП (Айтрекинг–Внимание–Память). На экране монитора испытуемому последовательно предъявляли 5 стимулов с инструкцией "внимательно на них посмотреть и запомнить". Каждый стимул состоял из трех расположенных в ряд цветных изображений предметов (триплет картинок). Время экспозиции одного триплета — 10 с. Перед началом презентации и в паузах между триплетами испытуемому в течение 10 с экспонировался серый экран (заранее сообщалось, что "во время экспозиции серого экрана надо просто отдыхать, ничего не делать"). Общая длительность презентации — 110 с. Все предъявление сопровождалось регистрацией движений глаз испытуемого, однако в рамках настоящей статьи данные айтрекинга не рассматриваются.

Через 10 мин после окончания презентации (за это время выполнялись другие когнитивные задания) проводили процедуру **воспроизведения** (**В**) хранящихся в памяти стимулов. Испытуемый должен был вспомнить и назвать в любом порядке предметы, которые он недавно видел на экране. Ответы испытуемого протоколировали. Еще через 15 мин (за это время выполнялись другие когнитивные задания) проводили процедуру **узнавания** (**У**) стимульного материала. На мониторе компьютера в псевдослучайном порядке появлялись одиночные картинки, среди которых были как полностью идентичные исходному образцу, так и несколько отличающиеся от него деталями, цветом, расположением в пространстве. Также в псевдослучайном порядке появлялись и совершенно новые, никак не связанные с исходным образцом изображения. При появлении каждой картинки испытуемый должен был сказать, видел ли он раньше именно эту картинку, видел ли похожую на нее или такой картинки не было совсем. Заранее, до проведения экспериментального исследования, различия в ответах "такой же" и "похожий" демонстрировали на примерах, не входящих в стимульный набор. Исследование проводили только с теми испытуемыми, которые понимали смысл данных слов. Стимульный материал на этапе узнавания состоял из 30 картинок: 15 картинок, идентичных образцу; 10 картинок, похожих на латеральные стимулы в триплетах; 5 новых дистракторов. Анализировали ошибки, допущенные испытуемыми в ходе исследования. **Ошибки воспроизведения** (**ОВ**) – это неназванные (забытые) испытуемым стимулы. **Ошибки узнавания** (**ОУ**) – неправильно промаркированные картинки. Каждый вид ошибок анализировали в целом для триплета и отдельно — для левого и правого стимулов триплета. Всего возможны 6 типов ошибок узнавания. В табл. 1 они проиллюстрированы по отношению к одному из стимулов.

Для удобства изложения в настоящей статье день исследования памяти был обозначен как некоторая временна́я точка. I точка соответствовала исследованию, проводившемуся перед началом ЛТ. II точка — сразу после окончания ЛТ (как правило, – 45 дней после I точки). III точка соответствовала 6 мес. после окончания ЛТ. IV точка — через 12 мес. после окончания ЛТ.

Для проведения исследования в четырех точках были разработаны четыре набора стимульного материала, представляющие одинаковую трудность для восприятия и запоминания, как в целом по триплету, так и в сопоставлении левой и правой частей каждого набора. Была проведена предварительная апробация стимульного материала на здоровых испытуемых разных возрастных групп с последующей корректировкой стимулов по частоте связанных с ними ошибок в нормативной выборке. Стимульные наборы методики АВП были уравнены по сложности восприятия и удержания в памяти для выборки здоровых испытуемых.

Каждый из стимульных наборов методики АВП был жестко закреплен за той или иной точкой наблюдения. Соответственно, всех пациентов, проходящих данную точку, исследовали по одному и тому же набору. В динамике — от точки I до точки IV — все пациенты видели стимульные наборы в одинаковой последовательности.

Статистический анализ данных. Статистический анализ данных проводили с помощью языка статистического программирования и среды *R* (*ver.*3.6.1) в *IDE RStudio* (*ver.*1.2.1335). Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm CO$) для нормально распределенных случайных величин, медиана и квартили (Me [$Q1$; $Q3$]) для величин, распределение которых отличается от нормального. Категориальные показатели

Таблица 1. Шесть возможных типов ошибок во время процедуры узнавания (представлены примеры для одного из стимулов)

Исходный стимул при запоминании

Три вида изображений при узнавании исходного стимула	Правильный ответ	Ошибочный ответ	Тип ошибки ОУ
	Похожий	*“Был”*	“похожий/был” (ОПБ)
	Похожий	“*Не был*”	“похожий/не был”
	Был	“*Не был*”	“был/не был”
	Был	“*Похожий*”	“был/похожий” (ОБП)
	Не был	“*Был*”	“не был/был”
	Не был	“*Похожий*”	“не был/похожий”

представлены как абсолютное число и процентное соотношение (*n* (%)). Соответствие выборки нормальному распределению определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью метода Манна-Уитни. Для зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона для парных сравнений. Выбор методов статистического анализа был определен целями работы, включающими оценку изменений параметров зрительной памяти при переходе от одной временной точки к другой. Наличие или отсутствие конкретных изменений

от точки к точке позволяло регистрировать закономерности в динамике процесса. Различие в распределениях категориальных переменных тестировали с помощью точного критерия Фишера. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли на уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Однородная выборка из 28 пациентов с МХСО, прилежащими к ГП, образовала две группы, различающиеся по стороне расположения опухоли. 15 пациентов составили группу ЛРО, 13 – группу ПРО. Эти две группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и морфометрическим (объем опухоли, ее расположение относительно ГП) характеристикам. Не было различий между группами и по параметрам лучевого воздействия. В среднем для выборки дозовая нагрузка на нормальные ткани (15 $см^3$) составила 47.1 Гр (35.2–56.7 Гр). Дозовые нагрузки на 10, 30 и 50% объема ипсилатерального ГП составили соответственно 40.0 (11.0-53.8 Гр), 29.3 (9.2-44.3 Гр) и 20.1 Гр (4.5-35.8 Гр). Распределение индивидуальных значений дозовой нагрузки на ГП представлено на рис. 2.

Динамика основных показателей в методике АВП представлена на рис. 3.

По данным рис. 3 в I точке группы не различались между собой ни по каким параметрам теста. Не отличались их данные и от нормативного диапазона. В точке II у группы ЛРО значимые изменения не регистрировались ни по одному параметру методики, а в группе пациентов ПРО увеличилось число неназванных стимулов (ОВ) с 4.3 ошибок в среднем по группе в точке I до 6.8 ошибок в среднем по группе в точке II ($p = 0.04$). В точке III в группе ЛРО значимые изменения по отношению к точкам I и II по-прежнему отсутствовали. В группе ПРО значимые изменения были зарегистрированы для ошибок У, в которых похожий стимул опознавался как ранее виденный (ошибки типа “похожий/был”). В точке IV регистрировалось значимое увеличение всех ошибок У. Их общее число в группе ЛРО возросло от 7.0 в точке III до 9.2 в точке IV ($p = 0.01$). В группе ПРО для этих же точек изменение составило от 5.4 до 8.6 ($p = 0.009$). Ошибки У “похожий/был” в группе ЛРО в среднем по группе составили 5.5 (отличие от точки III $p = 0.002$, от точки I $p = 0.01$). Эти же ошибки в группе ПРО составили 4.6 (отличие от точки III $p = 0.006$, от точки I $p = 0.008$).

Особое значение при характеристике когнитивных изменений в результате унилатеральных воздействий на мозг приобретает анализ пространственного распределения внимания, как правило, акцентированно страдающего в контралатеральном поле зрения. Триплеты методики АВП в условиях кратковременной экспозиции позволяли регистрировать эти эффекты. На рис. 3, помимо проанализированных выше суммарных данных для всего триплета, представлены результаты В и У отдельно, левых и правых стимулов в каждом триплете.

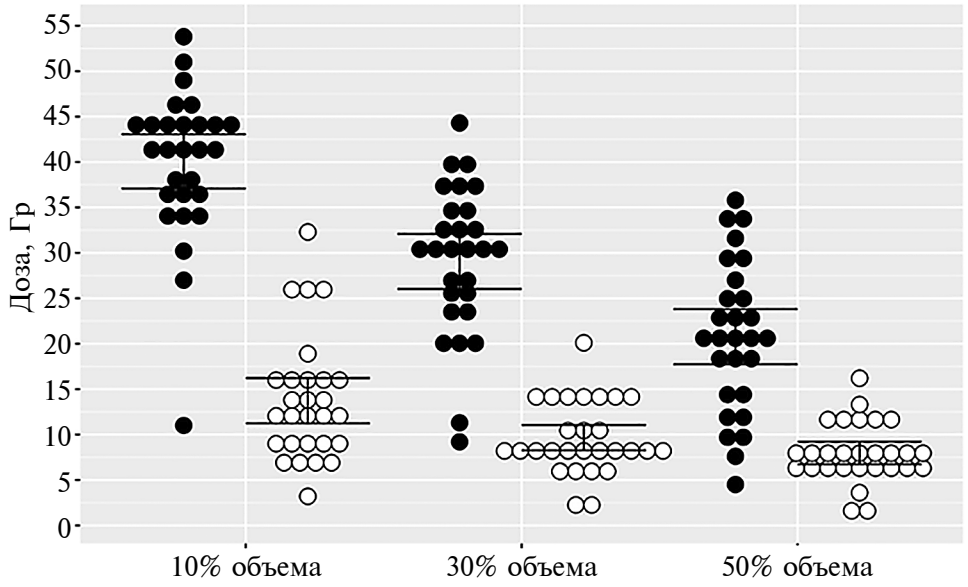


Рис. 2. Значения лучевой нагрузки на прилежащий к опухоли (ипсилатеральный) гиппокамп (ГП) (черные кружки) и на ГП противоположного полушария (контрлатеральный) (белые кружки), представленные для его объемов в 10, 30 и 50% в группе из 28 пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области (МХСО).

Ошибки воспроизведения в группе пациентов ПРО (облучение правого ГП) достигли максимума в точке II (2.3 – в левом поле; 2.4 – в правом поле). Только в этой точке у пациентов ПРО ошибки в методике АВП превышают значения в остальных точках наблюдения. Точки I, III и IV по данному параметру между собой статистически значимо не различаются ($p > 0.05$). Другая тенденция наблюдалась в группе пациентов ЛРО (облучение левого ГП): максимальное число ошибок ОВ регистрируется в точке III (2.3) и точке IV (2.3), причем только в контралатеральном очагу — правом поле зрения.

Ошибки узнавания стимулов в точке I не различались между группами, не имели различий в полях зрения, все находились в нормативном диапазоне. В точке II ошибки У стимулов в группе ЛРО количественно не изменяются, а в группе ПРО — в разных полях зрения претерпевают динамику в противоположных направлениях: в левом поле зрения резко нарастают ($p = 0.01$), а в правом поле зрения — наоборот, их становится меньше ($p = 0.01$). С переходом к точке III различие между группами постепенно нивелируется за счет динамики противоположного направления по полям зрения у пациентов ПРО. В точке IV ошибки У нарастают параллельно в обеих группах в двух полях зрения, и межгрупповые различия пропадают.

Среди ошибок У наиболее часто регистрировались ошибки, возникающие при предъявлении похожего изображения, когда похожий стимул оценивался как ранее виденный (ошибки “похожий/был”). По числу этих ошибок в точке I не регистрировалось различий ни между группами, ни в распределении ошибок по полям зрения. В точке II у больных ПРО нарастает число ошибок “похожий/был” в левом поле зрения (от 1.62 в среднем по группе в точке I до 3.31 в точке II; $p = 0.003$). И у них же уменьшается число ошибок “похожий/был” в правом поле зрения (от 1.31 до 0.46; $p = 0.05$) так, что отличие левого поля

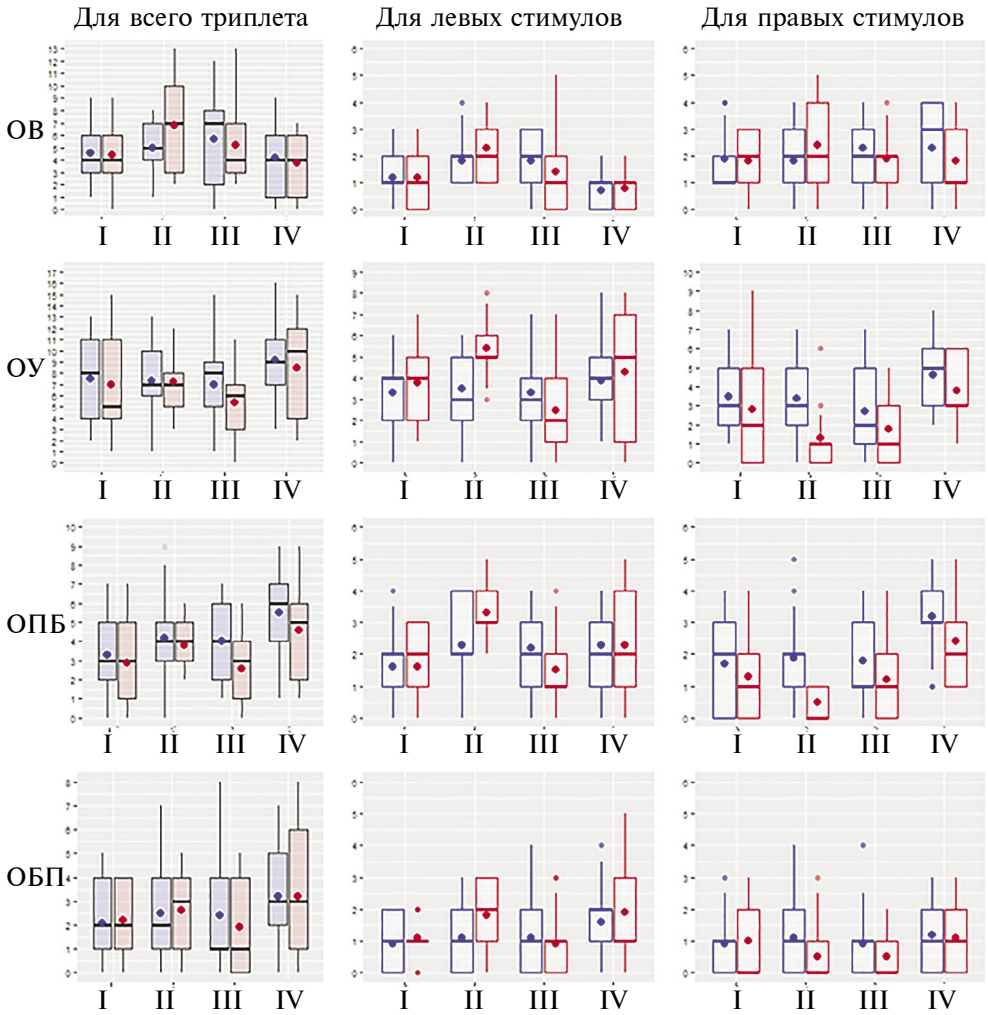


Рис. 3. Динамика основных показателей в Методике АВП (Айтрекинг–Внимание–Память).

от правого поля у пациентов ПРО становится в точке II значимым с $p = 0.001$. В этом же интервале (от точки I к точке II) у пациентов ЛРО значимого изменения в числе ошибок “похожий/был” не происходит ни в левом, ни в правом полях зрения. В точке IV ошибки “похожий/был” резко нарастают у больных ЛРО в правом поле зрения до значения 3.15 в среднем по группе. Такое число ошибок в этом поле теперь отличается от практически не изменявшихся показателей здесь у этих больных в точке I (1.7, $p = 0.012$), в точке II (1.9, $p = 0.04$), в точке III (1.8, $p = 0.003$). Рост числа ошибок в правом поле зрения у больных ЛРО в точке IV приводит к тому, что у этих больных впервые появляются различия между полями ($p = 0.04$). Напротив, у больных ПРО в точках III и IV различий между полями уже нет. По левому полю зрения никаких значимых изменений у больных ЛРО не регистрируется ни в одной из точек.

Еще одним часто возникающим типом ошибок У являлись ошибки во время предъявления идентичного изображения, когда вместо ответа “был” пациент ошибочно относил рисунок к похожему (ошибки “был/похожий”). Точка I, так же, как и для предыдущего типа ошибок, характеризуется отсутствием различий между группами по этому типу ошибок и отсутствием различий в полях зрения. В точке II для группы ПРО регистрируется рост числа ошибок в левом поле зрения (от 1.1 до 1.9, $p = 0.03$). Различия между полями в этой группе в точке II $p = 0.01$. В то же время в группе ЛРО значимых изменений в ошибках “был/похожий” не происходит и никаких различий между полями не появляется. Соответственно, число ошибок в левом поле зрения у больных ПРО начинает преобладать над соответствующим показателем у ЛРО ($p = 0.01$), а число ошибок в правом поле зрения, наоборот, преобладает у больных ЛРО ($p = 0.05$). У пациентов ЛРО статистически значимых изменений от точки к точке по этому типу ошибок не происходит.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важным отправным пунктом в анализе полученных данных является отсутствие различий между группами по результатам выполнения когнитивных тестов в точке I. Такие различия возникают только в точке II. Последующая диссоциация когнитивных изменений у пациентов ЛРО и ПРО с большой долей вероятности может рассматриваться в контексте межполушарной специфики в опосредовании когнитивных процессов. Дополнительным аргументом при этом являются факты нарастания ошибок в контралатеральном очагу поле зрения. При запоминании одних и тех же триплетов у пациентов ЛРО наблюдается нарастание ошибок по отношению к правым стимулам, а у пациентов ПРО — нарастание ошибок преимущественно к левым изображениям. Дефицитарность когнитивной обработки информации в контралатеральном пораженному полушарию пространстве в условиях конкуренции симметричных стимулов неоднократно описывалась в литературе [33–36]. Диссоциация в нарастании ошибок в контралатеральной части триплетов (левой — при правополушарном облучении и правой — при левополушарном) является дополнительным аргументом подтверждения связи этих изменений с ЛТ.

Известно, что ионизирующее излучение оказывает подавляющее действие на нейрогенез. Исследования на животных показали, что при облучении мозга молодых крыс объем ГП уменьшается [37, 38]. Лучевое воздействие изменяет межклеточную микросреду, необходимую для производства новых нейронов, регистрируется потеря пролиферирующих стволовых клеток и нервных клеток-предшественников [39–42]. В поведении животных при этом наблюдается снижение эффективности разделения паттернов в приобретаемых навыках и процессах дифференциации контекстов [8, 43–49].

К сожалению, при лечении ряда онкологических заболеваний у людей ГП вынужденно попадает в зону облучения. Средняя доза облучения для отдельного ГП достоверно коррелирует с потерей его объема [50]. Исследование поведенческих последствий лучевого воздействия на ГП у таких пациентов представляет важную информацию для понимания роли нейрогенеза в когнитивном функционировании. В обзорных работах анализируются отдаленные когнитивные нарушения после ЛТ онкологических заболеваний. На первый план в картине поведенческих нарушений выступают дефекты памяти, нарушения ориентации в пространстве, эмоциональные изменения, склонность к депрессии. При этом когнитивные изменения в большей степени зависят от состояния дорсальной части ГП, а эмоциональные — более тесно связаны с путями, проходящими в вентральной его части. Доза радиации, приходящаяся на медиальную височную долю и ГП, прямо пропорциональна степени последующей когнитивной дисфункции [51–53]. Исследование на большой выборке пациентов продемонстрировало, что снижение показателей в тестах на вербальную память и словесные ассоциации в интервале 0.5–6.5 лет после ЛТ отчетливо зависело от дозы, приходившейся на левый ГП, но не обнаруживало зависимости от дозы, приходившейся на правый ГП и весь ГП в целом. Однако в данном исследовании не указаны параметры когнитивных функций пациентов перед началом лечения, что ограничивает выводы исследования [54]. Участники другой работы [55] выполняли вербальный тест Хопкинса и про-

ходили исследование до начала лечения и через 6 мес. после его окончания. Соотношения объема облучения и дозы были рассчитаны отдельно для правого и левого ГП и для двух ГП вместе как составной структуры. Были выявлены зависимости снижения результатов теста не только от дозы облучения, но и от исходных показателей памяти, а также — от возраста пациентов. При этом левый ГП более чувствительно реагировал на повышение лучевой нагрузки, особенно в отношении ухудшения отсроченного воспроизведения.

Уязвимость выводов большинства работ, исследующих отсроченные эффекты подавления нейрогенеза в ГП при ЛТ, связана с трудностью учета последствий для когнитивных функций первичного (являющегося целью воздействия) внутримозгового опухолевого процесса, повреждающего разные участки мозга. Однако этот фактор удалось нивелировать в нашем исследовании, где внемозговые, медленно растущие опухоли, находясь в непосредственной близости к ГП, не инфильтрировали структуры мозга, в том числе ГП. Однако в ходе лечения ГП на стороне опухоли вынужденно получал лучевую нагрузку, сопоставимую с дозой в опухоли. Нарастание “гиппокампальных” ошибок происходило по-разному, в зависимости от латерализации воздействия. При правостороннем облучении максимальные нарушения регистрировались в точке II. Наблюдалось выраженное нарастание и ошибок В, и ошибок У стимулов, причем ошибки У наросли только для левой части триплета. При левостороннем облучении в точке II никаких значимых изменений в результатах теста не отмечалось. У этих больных ухудшения памяти стали регистрироваться только в последующих точках: в точке III для правых стимулов триплета ухудшились показатели СВ, в точке IV для правых стимулов ухудшилось У.

Латеральные различия в структурно-функциональных особенностях левого и правого ГП и в нейрогенезе ГП отмечаются в разных работах. Изучение нейросетей покоя выявило в их составе парные зоны областей ГП, причем была обнаружена асимметрия взаимодействия этих структур с информационными потоками других отделов мозга: правый ГП получает полимодальную сенсорную информацию от обоих полушарий мозга, тогда как левая парагиппокампальная область демонстрирует только ипсилатеральные связи [56]. Информационные преобразования в правом полушарии осуществляются в аспекте ответа на вопрос “Насколько это полезно и интересно лично для меня?”, при этом в глобальном обзоре учитывается вся информация, с которой так или иначе имеет дело субъект. Преобразование информации в левом полушарии проходит через языковой фильтр и социальную маркировку, соответственно, в обработку поступает преимущественно вербализуемая часть информации [57, 58]. Запись фМРТ во время тестовых заданий, аналогичных нашему, показала, что вербальные стимулы приводят к активизации левой области ГП, когда же в качестве стимулов используются картинки с изображениями предметов, активация ГП регистрируется и слева, и справа [25].

Работы на основе высокоточной морфометрии ГП подтверждают эти когнитивные диссоциации. Производительность вербальной памяти оказалась связанной с объемом левого ГП, тогда как пространственная память — с объемом правого [59]. У лицензированных лондонских таксистов, постоянно решающих задачи пространственной навигации и детальных картографических представлений, был выявлен больший объем серого вещества правого заднего ГП [60, 61]. Степень зависимости от Интернет-игр у компьютерных игроманов положительно коррелировала с объемом серого вещества в правом ГП [62]. ГП включен в сетевую организацию своего полушария. Его функционирование является логическим продолжением функциональной специализации полушария. Левый ГП встраивает свои оценки в систему вербальных конструктов левого полушария. Правый ГП — в систему пространственных ориентиров и их субъективной важности.

Структурные повреждения левого ГП опосредуют поведенческие проявления более однозначно. Лазерная резекция части ГП у больных с эпилепсией приводила к формированию дефицитов в полях зрения, при этом структурное повреждение левого ГП сопровождалось более частыми и отчетливыми симптомами, чем резекция правого ГП [63]. У пациентов с височной эпилепсией размер ГП всегда уменьшался на стороне поражения, но выраженность дефектов памяти коррелировала с объемом левого ГП и не коррелировала с объемом правого [64]. При облучении левого ГП регистрировалось дозозависимое ухудшение отсроченного вербального воспроизведения, тогда как правый ГП не демонстрировал прямых корреляций когнитивных тестов с дозой облучения [54, 55]. Особенности паттерна ЭЭГ при разной латерализации компрессионных воздействий на ГП свидетельствовали о преобладании ирритативно-эпилептиформных знаков в левом полушарии [65]. Разная степень опосредованности когнитивных процессов клеточной и нейрогуморальной составляющими работы мозга [66] в сочетании с перечисленными фактами может служить одной из гипотез, объясняющих несимметричную динамику мнестических процессов при унилатеральных лучевых воздействиях на ГП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании однородной выборки из 28 пациентов с МХСО, прилежащими к ГП, были

образованы две группы, сопоставимые по демографическим, клиническим и морфометрическим (объем опухоли, ее расположение относительно ГП, параметры лучевого воздействия) характеристикам, но различающиеся стороной расположения. С целью остановки роста опухоли больные проходили ЛТ, при которой ГП на стороне патологического процесса вынужденно получал дозу облучения, сопоставимую с дозой в опухоли. В лонгитюдинальном наблюдении пациенты выполняли оригинальную методику, в которой, из-за конкуренции в распределении внимания в условиях минимальной экспозиции, запоминание латеральных стимулов более выражено нарушалось в контралатеральном патологическому очагу поле зрения. Состояние памяти в группе ПРО ухудшалось сразу после курса ЛТ, но по ряду параметров возвращалось к исходному уровню через год после лечения. Память в группе с ЛРО снижалась лишь через полгода после лечения, но продолжала ухудшаться в дальнейшем. Анализируемая в статье межполушарная диссоциация когнитивных изменений демонстрирует более выраженные и долговременные последствия ионизирующего излучения на гиппокампальную область левого полушария.

Финансирование работы. Исследование поддержано РНФ (грант № 23-15-00018) “Спонтанная активность мозга при механическом и терапевтическом радиационном воздействии на гиппокамп”.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва), протокол № 05 от 2017 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Penfield W.* Memory Deficit Produced by Bilateral Lesions in the Hippocampal Zone // Arch. Neurol. Psychiatry. 1958. V. 79. № 5. P. 475.
2. *Gol A., Faibish G.M.* Effects of Human Hippocampal Ablation // J. Neurosurg. 1967. V. 26. № 4. P. 390312.
3. *Damasio A.R., Eslinger P.J., Damasio H. et al.* Multimodal Amnesic Syndrome Following Bilateral Temporal and Basal Forebrain Damage // Arch. Neurol. 1985. V. 42. № 3. P. 252.
4. *Московичюте Л.И.* О функциональной роли левого и правого гиппокампа в мнестических процессах / Нейропсихология сегодня // Под ред. Хомской Е.Д. М.: МГУ, 1995. С. 49.
5. *Буклина С.Б.* Нарушения высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 312 с.
6. *Scoville W.B., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1957. V. 20. № 1. P. 11.
7. *Zhao C., Deng W., Gage F.H.* Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis // Cell. 2008. V. 132. № 4. P. 645.
8. *Danielson N.B., Kaifosh P., Zaremba J.D. et al.* Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding // Neuron. 2016. V. 90. № 1. P. 101.
9. *Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N. et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging // Cell Stem Cell. 2018. V. 22. № 4. P. 589.
10. *Kempermann G., Gage F.H., Aigner L. et al.* Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions // Cell Stem Cell. 2018. V. 23. № 1. P. 25.
11. *Xu L., Guo Y., Wang G. et al.* Inhibition of Adult Hippocampal Neurogenesis Plays a Role in Sevoflurane-Induced Cognitive Impairment in Aged Mice Through Brain-Derived Neurotrophic Factor/Tyrosine Receptor Kinase B and Neurotrophin-3/Tropomyosin Receptor Kinase C Pathways // Front. Aging Neurosci. 2022. V. 14. P. 782932.
12. *Toda T., Parylak S.L., Linker S.B., Gage F.H.* The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease // Mol. Psychiatry. 2019. V. 24. № 1. P. 67.
13. *Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J. et al.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease // Nat. Med. 2019. V. 25. № 4. P. 554.
14. *Tobin M.K., Musaraca K., Disouky A. et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer’s Disease Patients // Cell Stem Cell. 2019. V. 24. № 6. P. 974.
15. *Kamil R.J., Jacob A., Ratnanather J.T. et al.* Vestibular Function and Hippocampal Volume in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) // Otol. Neurotol. 2018. V. 39. № 6. P. 765.
16. *Виноградова О.С.* Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 333 с.
17. *Maurer A.P., Nadel L.* The Continuity of Context: A Role for the Hippocampus // Trends Cogn. Sci. 2021. V. 25. № 3. P. 187.
18. *Yassa M.A., Lacy J.W., Stark S.M. et al.* Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults // Hippocampus. 2011. V. 21. № 9. P. 968.

19. *Tolentino J.C., Pirogovsky E., Luu T. et al.* The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults // Learn. Mem. 2012. V. 19. № 6. P. 251.
20. *Yassa M.A., Stark C.E.L.* Pattern separation in the hippocampus // Trends Neurosci. 2011. V. 34. № 10. P. 515.
21. *Stark S.M., Kirwan C.B., Stark C.E.L.* Mnemonic Similarity Task: A Tool for Assessing Hippocampal Integrity // Trends Cogn. Sci. 2019. V. 23. № 11. P. 938.
22. *Creer D.J., Romberg C., Saksida L.M. et al.* Running enhances spatial pattern separation in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. № 5. P. 2367.
23. *Rolls E.T.* The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus // Front. Syst. Neurosci. 2013. V. 7. P. 74.
24. *Zeidman P.* Maguire EA. Anterior hippocampus: The anatomy of perception, imagination and episodic memory // Nat. Rev. Neurosci. 2016. V. 17. № 3. P. 173.
25. *Stark C.E.L., Squire L.R.* Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Activity in the Hippocampal Region during Recognition Memory // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 20. P. 7776.
26. *Bakker A., Kirwan C.B., Miller M., Stark C.E.L.* Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus // Science. 2008. V. 319. № 5870. P. 1640.
27. *Stark S.M., Yassa M.A., Lacy J.W., Stark C.E.L.* A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment // Neuropsychologia. 2013. V. 51. № 12. P. 2442.
28. *Leal S.L., Yassa M.A.* Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. № 2. P. 163.
29. *Fountain D.M., Soon W.C., Matys T. et al.* Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review // Acta Neurochir. 2017. V. 159. № 3. P. 435.
30. *Alekseeva A., Enikolopova E., Krotkova O. et al.* Dynamics of Cognitive Functions in Patients With Parasellar Meningiomas Undergoing Radiotherapy / The Fifth International Luria Memorial Congress «Lurian Approach in International Psychological Science», Ekaterinburg, Russia, 13–16 October, 2017. Dubai: Knowledge E, KnE Life Sciences, 2018. P. 42. https://doi.org/10.18502/kls.v4i8.3261
31. *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.
32. *Chera B.S., Amdur R.J., Patel P., Mendenhall W.M.* A Radiation Oncologist's Guide to Contouring the Hippocampus // Am. J. Clin. Oncol. 2009. V. 32. № 1. P. 20.
33. *Kinsbourne M.* Eye and Head Turning Indicates Cerebral Lateralization // Science. 1972. V. 176. № 4034. P. 539.
34. *Kimura D.* From ear to brain // Brain Cogn. 2011. V. 76. № 2. P. 214.
35. *de Schotten M.T., Dell'Acqua F., Forkel S.J. et al.* A lateralized brain network for visuospatial attention // Nat. Neurosci. 2011. V. 14. № 10. P. 1245.
36. *Кроткова О.А., Каверина М.Ю., Данилов Г.В.* Движения глаз и межполушарное взаимодействие при распределении внимания в пространстве // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 2. С. 66.
37. *Fukuda A., Fukuda H., Swanpalmer J. et al.* Age-dependent sensitivity of the developing brain to irradiation is correlated with the number and vulnerability of progenitor cells // J. Neurochem. 2005. V. 92. № 3. P. 569.
38. *Hellström N.A.K., Björk-Eriksson T., Blomgren K., Kuhn H.G.* Differential Recovery of Neural Stem Cells in the Subventricular Zone and Dentate Gyrus After Ionizing Radiation // Stem Cells. 2009. V. 27. № 3. P. 634.
39. *Monje M.* Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis // Dev. Disabil. Res. Rev. 2008. V. 14. № 3. P. 238.
40. *Olsson E., Eckerström C., Berg G. et al.* Hippocampal volumes in patients exposed to low-dose radiation to the basal brain. A case–control study in long-term survivors from cancer in the head and neck region // Radiat. Oncol. 2012. V. 7. P. 202.
41. *Monje M., Thomason M.E., Rigolo L. et al.* Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Blood Cancer. 2013. V. 60. № 2. P. 293.
42. *Mineyeva O.A., Bezriadnov D.V., Kedrov A.V. et al.* Radiation Induces Distinct Changes in Defined Subpopulations of Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Hippocampus // Front. Neurosci. 2019. V. 12. P. 1013.
43. *Burghardt N.S., Park E.H., Hen R., Fenton A.A.* Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice // Hippocampus. 2012. V. 22. № 9. P. 1795.
44. *Clelland C.D., Choi M., Romberg C. et al.* A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation // Science. 2009. V. 325. № 5937. P. 210.
45. *Leal S.L., Yassa M.A.* Neurocognitive Aging and the Hippocampus across Species // Trends Neurosci. 2015. V. 38. № 12. P. 800.
46. *McAvoy K.M., Scobie K.N., Berger S. et al.* Modulating Neuronal Competition Dynamics in the Dentate Gyrus to Rejuvenate Aging Memory Circuits // Neuron. 2016. V. 91. № 6. P. 1356.
47. *Niibori Y., Yu T.-S., Epp J.R. et al.* Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of

similar contexts in hippocampal CA3 region // Nat. Commun. 2012. V. 3. P. 1253.

48. *Sahay A., Scobie K.N., Hill A.S. et al.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation // Nature. 2011. V. 472. № 7344. P. 466.
49. *Tronel S., Belnoue L., Grosjean N. et al.* Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination // Hippocampus. 2012. V. 22. № 2. P. 292.
50. *Seibert T.M., Karunamuni R., Bartsch H. et al.* Radiation Dose–Dependent Hippocampal Atrophy Detected With Longitudinal Volumetric Magnetic Resonance Imaging // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. V. 97. № 2. P. 263.
51. *Gondi V., Tomé W.A., Mehta M.P.* Why avoid the hippocampus? A comprehensive review // Radiother. Oncol. 2010. V. 97. № 3. P. 370.
52. *Pereira Dias G., Hollywood R., Bevilaqua M.C. et al.* Consequences of cancer treatments on adult hippocampal neurogenesis: implications for cognitive function and depressive symptoms // Neuro Oncol. 2014. V. 16. № 4. P. 476.
53. *Suh J.H.* Hippocampal-Avoidance Whole-Brain Radiation Therapy: A New Standard for Patients With Brain Metastases? // J. Clin. Oncol. 2014. V. 32. № 34. P. 3789.
54. *Haldbo-Classen L., Amidi A., Lukacova S. et al.* Cognitive impairment following radiation to hippocampus and other brain structures in adults with primary brain tumours // Radiother. Oncol. 2020. V. 148. P. 1.
55. *Ma T.M., Grimm J., McIntyre R. et al.* A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation // Radiother. Oncol. 2017. V. 125. № 2. P. 234.
56. *Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Kotov A.A. et al.* Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain // Conscious. Cogn. 2018. V. 64. P. 227.
57. *Кроткова О.А., Величковский Б.М.* Межполушарные различия мышления при поражениях высших гностических отделов мозга / Компьютеры, мозг, познание. Успехи когнитивных наук // Под ред. Величковского Б.М., Соловьева В.Д. М.: Наука, 2008. С. 107.
58. *Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Sharaev M.G., Ushakov V.L.* In search of the "I": Neuropsychology of lateralized thinking meets Dynamic Causal Modeling // Psychology in Russia: State of the Art. 2017. V. 10. № 3. P. 7.
59. *Ezzati A., Katz M.J., Zammit A.R. et al.* Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults // Neuropsychologia. 2016. V. 93. Pt. B. P. 380.
60. *Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S. et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000. V. 97. № 8. P. 4398.
61. *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.
62. *Yoon E.J., Choi J.-S., Kim H. et al.* Altered hippocampal volume and functional connectivity in males with Internet gaming disorder comparing to those with alcohol use disorder // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 5744.
63. *Donos C., Rollo P., Tombridge K. et al.* Visual field deficits following laser ablation of the hippocampus // Neurology. 2020. V. 94. № 12. P. 1303.
64. *Reyes A., Holden H.M., Chang Y.-H.A. et al.* Impaired spatial pattern separation performance in temporal lobe epilepsy is associated with visuospatial memory deficits and hippocampal volume loss // Neuropsychologia. 2018. V. 111. P. 209.
65. *Болдырева Г.Н., Кулева А.Ю., Шарова Е.В.* и др. Поиск функциональных маркеров включения гиппокампа в патологический процесс // Физиология человека. 2023. Т. 49. № 2. С. 5.
66. *Кроткова О.А.* Психофизическая проблема и асимметрия полушарий мозга // Вест. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. 2014. № 3. С. 47.

REFERENCES

1. *Penfield W.* Memory Deficit Produced by Bilateral Lesions in the Hippocampal Zone // Arch. Neurol. Psychiatry. 1958. V. 79. № 5. P. 475.
2. *Gol A., Faibish G.M.* Effects of Human Hippocampal Ablation // J. Neurosurg. 1967. V. 26. № 4. P. 390312.
3. *Damasio A.R., Eslinger P.J., Damasio H. et al.* Multimodal Amnesic Syndrome Following Bilateral Temporal and Basal Forebrain Damage // Arch. Neurol. 1985. V. 42. № 3. P. 252.
4. *Moskovichyute L.I.* About the functional role of the left and right hippocampus in mnestic processes / Neuropsychologiya segodnya (Neuropsychology Today) // Ed. Khomska E.D. Moscow: Moscow State University, 1995. P. 49.
5. *Buklina S.B.* Narusheniya vysshikh psikhicheskikh funktsii pri porazhenii glubinnykh i stvolovykh struktur mozga (Disturbance of Higher Mental Functions Due to Damage to the Deep and Stem Brain Structures), Moscow: MEDpress-Inform, 2016. 312 p.
6. *Scoville W.B., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1957. V. 20. № 1. P. 11.
7. *Zhao C., Deng W., Gage F.H.* Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis // Cell. 2008. V. 132. № 4. P. 645.
8. *Danielson N.B., Kaifosh P., Zaremba J.D. et al.* Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding // Neuron. 2016. V. 90. № 1. P. 101.

9. *Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N. et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging // Cell Stem Cell. 2018. V. 22. № 4. P. 589.
10. *Kempermann G., Gage F.H., Aigner L. et al.* Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions // Cell Stem Cell. 2018. V. 23. № 1. P. 25.
11. *Xu L., Guo Y., Wang G. et al.* Inhibition of Adult Hippocampal Neurogenesis Plays a Role in Sevoflurane-Induced Cognitive Impairment in Aged Mice Through Brain-Derived Neurotrophic Factor/Tyrosine Receptor Kinase B and Neurotrophin-3/Tropomyosin Receptor Kinase C Pathways // Front. Aging Neurosci. 2022. V. 14. P. 782932.
12. *Toda T., Parylak S.L., Linker S.B., Gage F.H.* The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease // Mol. Psychiatry. 2019. V. 24. № 1. P. 67.
13. *Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J. et al.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease // Nat. Med. 2019. V. 25. № 4. P. 554.
14. *Tobin M.K., Musaraca K., Disouky A. et al.* Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer's Disease Patients // Cell Stem Cell. 2019. V. 24. № 6. P. 974.
15. *Kamil R.J., Jacob A., Ratnanather J.T. et al.* Vestibular Function and Hippocampal Volume in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) // Otol. Neurotol. 2018. V. 39. № 6. P. 765.
16. *Vinogradova O.S.* [Gippokamp i pamyat'] (The Hippocampus and Memory). Moscow: Nauka, 1975. 333 p.
17. *Maurer A.P., Nadel L.* The Continuity of Context: A Role for the Hippocampus // Trends Cogn. Sci. 2021. V. 25. № 3. P. 187.
18. *Yassa M.A., Lacy J.W., Stark S.M. et al.* Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults // Hippocampus. 2011. V. 21. № 9. P. 968.
19. *Tolentino J.C., Pirogovsky E., Luu T. et al.* The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults // Learn. Mem. 2012. V. 19. № 6. P. 251.
20. *Yassa M.A., Stark C.E.L.* Pattern separation in the hippocampus // Trends Neurosci. 2011. V. 34. № 10. P. 515.
21. *Stark S.M., Kirwan C.B., Stark C.E.L.* Mnemonic Similarity Task: A Tool for Assessing Hippocampal Integrity // Trends Cogn. Sci. 2019. V. 23. № 11. P. 938.
22. *Creer D.J., Romberg C., Saksida L.M. et al.* Running enhances spatial pattern separation in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. № 5. P. 2367.
23. *Rolls ET.* The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus // Front. Syst. Neurosci. 2013. V. 7. P. 74.
24. *Zeidman P.* Maguire EA. Anterior hippocampus: The anatomy of perception, imagination and episodic memory // Nat. Rev. Neurosci. 2016. V. 17. № 3. P. 173.
25. *Stark C.E.L., Squire L.R.* Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Activity in the Hippocampal Region during Recognition Memory // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 20. P. 7776.
26. *Bakker A., Kirwan C.B., Miller M., Stark C.E.L.* Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus // Science. 2008. V. 319. № 5870. P. 1640.
27. *Stark S.M., Yassa M.A., Lacy J.W., Stark C.E.L.* A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment // Neuropsychologia. 2013. V. 51. № 12. P. 2442.
28. *Leal S.L., Yassa M.A.* Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. № 2. P. 163.
29. *Fountain D.M., Soon W.C., Matys T. et al.* Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review // Acta Neurochir. 2017. V. 159. № 3. P. 435.
30. *Alekseeva A., Enikolopova E., Krotkova O. et al.* Dynamics of Cognitive Functions in Patients With Parasellar Meningiomas Undergoing Radiotherapy / The Fifth International Luria Memorial Congress «Lurian Approach in International Psychological Science», Ekaterinburg, Russia, 13–16 October, 2017. Dubai: Knowledge E, KnE Life Sciences, 2018. P. 42. DOI 10.18502/kls.v4i8.3261
31. *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.
32. *Chera B.S., Amdur R.J., Patel P., Mendenhall W.M.* A Radiation Oncologist's Guide to Contouring the Hippocampus // Am. J. Clin. Oncol. 2009. V. 32. № 1. P. 20.
33. *Kinsbourne M.* Eye and Head Turning Indicates Cerebral Lateralization // Science. 1972. V. 176. № 4034. P. 539.
34. *Kimura D.* From ear to brain // Brain Cogn. 2011. V. 76. № 2. P. 214.
35. *de Schotten M.T., Dell'Acqua F., Forkel S.J. et al.* A lateralized brain network for visuospatial attention // Nat. Neurosci. 2011. V. 14. № 10. P. 1245.
36. *Krotkova O.A., Kaverina M.Yu., Danilov G.V.* Eye tracking and interhemispheric interaction in the spatial attention distribution // Human Physiology. 2018. V. 44. № 2. P. 175.
37. *Fukuda A., Fukuda H., Swanpalmer J. et al.* Age-dependent sensitivity of the developing brain to irradiation is correlated with the number and vulnerability of progenitor cells // J. Neurochem. 2005. V. 92. № 3. P. 569.

38. *Hellström N.A.K., Björk-Eriksson T., Blomgren K., Kuhn H.G.* Differential Recovery of Neural Stem Cells in the Subventricular Zone and Dentate Gyrus After Ionizing Radiation // Stem Cells. 2009. V. 27. № 3. P. 634.

39. *Monje M.* Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis // Dev. Disabil. Res. Rev. 2008. V. 14. № 3. P. 238.

40. *Olsson E., Eckerström C., Berg G. et al.* Hippocampal volumes in patients exposed to low-dose radiation to the basal brain. A case–control study in long-term survivors from cancer in the head and neck region // Radiat. Oncol. 2012. V. 7. P. 202.

41. *Monje M., Thomason M.E., Rigolo L. et al.* Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Blood Cancer. 2013. V. 60. № 2. P. 293.

42. *Mineyeva O.A., Bezriadnov D. V., Kedrov A. V. et al.* Radiation Induces Distinct Changes in Defined Subpopulations of Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Hippocampus // Front. Neurosci. 2019. V. 12. P. 1013.

43. *Burghardt N.S., Park E.H., Hen R., Fenton A.A.* Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice // Hippocampus. 2012. V. 22. № 9. P. 1795.

44. *Clelland C.D., Choi M., Romberg C. et al.* A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation // Science. 2009. V. 325. № 5937. P. 210.

45. *Leal S.L., Yassa M.A.* Neurocognitive Aging and the Hippocampus across Species // Trends Neurosci. 2015. V. 38. № 12. P. 800.

46. *McAvoy K.M., Scobie K.N., Berger S. et al.* Modulating Neuronal Competition Dynamics in the Dentate Gyrus to Rejuvenate Aging Memory Circuits // Neuron. 2016. V. 91. № 6. P. 1356.

47. *Niibori Y., Yu T.-S., Epp J.R. et al.* Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region // Nat. Commun. 2012. V. 3. P. 1253.

48. *Sahay A., Scobie K.N., Hill A.S. et al.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation // Nature. 2011. V. 472. № 7344. P. 466.

49. *Tronel S., Belnoue L., Grosjean N. et al.* Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination // Hippocampus. 2012. V. 22. № 2. P. 292.

50. *Seibert T.M., Karunamuni R., Bartsch H. et al.* Radiation Dose–Dependent Hippocampal Atrophy Detected With Longitudinal Volumetric Magnetic Resonance Imaging // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. V. 97. № 2. P. 263.

51. *Gondi V., Tomé W.A., Mehta M.P.* Why avoid the hippocampus? A comprehensive review // Radiother. Oncol. 2010. V. 97. № 3. P. 370.

52. *Pereira Dias G., Hollywood R., Bevilaqua M.C. et al.* Consequences of cancer treatments on adult hippocampal neurogenesis: implications for cognitive function and depressive symptoms // Neuro Oncol. 2014. V. 16. № 4. P. 476.

53. *Suh J.H.* Hippocampal-Avoidance Whole-Brain Radiation Therapy: A New Standard for Patients With Brain Metastases? // J. Clin. Oncol. 2014. V. 32. № 34. P. 3789.

54. *Haldbo-Classen L., Amidi A., Lukacova S. et al.* Cognitive impairment following radiation to hippocampus and other brain structures in adults with primary brain tumours // Radiother. Oncol. 2020. V. 148. P. 1.

55. *Ma T.M., Grimm J., McIntyre R. et al.* A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation // Radiother. Oncol. 2017. V. 125. № 2. P. 234.

56. *Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Kotov A.A. et al.* Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain // Conscious. Cogn. 2018. V. 64. P. 227.

57. *Krotkova O.A., Velichkovsky B.M.* Interhemispheric differences in thinking after lesions of the higher gnostic parts of the brain / [Komp'yutery, mozg, poznanie: uspekhi kognitivnykh nauk] (Computers, Brain, Cognition: Advances in Cognitive Science) // Eds. Velichkovsky B.M., Solov'ev V.D. Moscow: Nauka, 2008. P. 107.

58. *Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Sharaev M.G., Ushakov V.L.* In search of the "I": Neuropsychology of lateralized thinking meets Dynamic Causal Modeling // Psychology in Russia: State of the Art. 2017. V. 10. № 3. P. 7.

59. *Ezzati A., Katz M.J., Zammit A.R. et al.* Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults // Neuropsychologia. 2016. V. 93. Pt. B. P. 380.

60. *Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S. et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000. V. 97. № 8. P. 4398.

61. *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.

62. *Yoon E.J., Choi J.-S., Kim H. et al.* Altered hippocampal volume and functional connectivity in males with Internet gaming disorder comparing to those with alcohol use disorder // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 5744.

63. *Donos C., Rollo P., Tombridge K. et al.* Visual field deficits following laser ablation of the hippocampus // Neurology. 2020. V. 94. № 12. P. 1303.

64. *Reyes A., Holden H.M., Chang Y.-H.A. et al.* Impaired spatial pattern separation performance in

temporal lobe epilepsy is associated with visuospatial memory deficits and hippocampal volume loss // Neuropsychologia. 2018. V. 111. P. 209.

65. *Boldyreva G.N., Kuleva A.Yu., Sharova E.V. et al.* Search for Functional Markers of the Hippocampus Involvement in the Pathological Process // Human Physiology. 2023. V. 49. № 2. P. 155.

66. *Krotkova O.A.* [Psychophysical problem and the hemispheric asymmetry]. Vestn. Mosk. Univ. Ser. 14: Psikhol. 2014. № 3. P. 47.

Double Dissociation of Cognitive Varies under Unilateral Radiation Exposure on the Hippocampus

O. A. Krotkova[a, *], G. V. Danilov[a], M. V. Galkin[a], A. Yu. Kuleva[b], M. Yu. Kaverina[a], E. V. Enikolopova[c], Yu. V. Strunina[a], G. N. Enikolopov[d]

[a]*National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia*

[b]*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

[c]*Moscow State University, Moscow, Russia*

[d]*Stony Brook University, New York, USA*

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

Although the key position of the hippocampus (HP) in memory processes is not in doubt, the specifics of its participation in cognitive processes are far from being established. At the same time, the role of the HP in differentiating the novelty of impressions is often discussed in the context of adult HP neurogenesis. Radiation exposure to the HP, which inhibits the processes of neurogenesis, can serve as a model for studying this relationship. A homogeneous sample of 28 patients with meningiomas of the chiasmal-sellar area adjacent to the HP was studied. 15 patients were diagnosed with a left-sided location of the tumor and 13 patients with a right-sided one. The two groups were comparable in terms of demographic, clinical and morphometric characteristics. In order to stop the growth of the tumor, the patients underwent radiation therapy (RT), in which the HP on the side of the pathological process was forced to receive a dose comparable to the dose in the tumor. The study using the original technique was carried out before the start of RT, immediately after its completion, 6 and 12 months after the end of RT. Data were obtained on earlier changes in memory characteristics mediated by the right hippocampal region, but at the same time — more pronounced long-term cognitive consequences of ionizing effects on the HP of the left hemisphere.

Keywords: hippocampus, neurogenesis, memory, attention, radiotherapy of meningiomas of the chiasmal-sellar area.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 20–31

УДК 612.821.6:612.822.3

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТЕ ПОЛИМОРФИЗМА *Val66Met* МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (*BDNF*) В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАЗОВОЙ ЭЭГ-КОННЕКТИВНОСТИ

© 2024 г. Е. Ю. Приводнова[1, 2, *], Н. В. Вольф[1, 2]

[1]*ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия*

[2]*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

**E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru*

Поступила в редакцию 19.07.2023 г.
После доработки 24.11.2023 г.
Принята к публикации 08.12.2023 г.

Зависимая от генотипа по полиморфизму *Val66Met* гена *BDNF* секреция нейротрофина влияет на морфологические и функциональные изменения в развивающейся и зрелой нервной системе, в частности, может вносить вклад в связанные с деградацией белого вещества изменения коннективности, наблюдаемые при старении. Также показано, что ассоциированные с *Val66Met* полиморфизмом различия в коннективности между корковыми структурами опосредованы полом испытуемых. Однако работы, в которых эффекты полиморфизма в отношении коннективности рассматриваются с учетом возрастных и половых различий отсутствуют. В связи с этим в настоящем исследовании рассмотрены ассоциации полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* с характеристиками отставленной фазовой синхронизации на основе данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у 223 молодых (от 18 до 35 лет) и 134 пожилых (старше 55 лет) мужчин и женщин. В анализ вошли связи между 84 корковыми областями, выделенными на основе 42 областей Бродмана, расположенных в левом и правом полушарии. Статистически значимым эффектом, включающим фактор полиморфизма, было взаимодействие ПОЛ × ГЕНОТИП при рассмотрении связей на частоте α_1-ритма: у мужчин *Val*/*Met* сила тридцати трех связей выше по сравнению с мужчинами *Val*/*Val* генотипа. Усиление связей наблюдалось преимущественно между парагиппокампальными областями разных полушарий. На частоте γ-ритма ассоциированные с генотипом особенности коннективности различались в зависимости от пола и возраста. У молодых испытуемых значение коннективности у женщин *Val*/*Val* было меньше по сравнению с мужчинами, однако различий между *Val*/*Val* и *Met*-носителями не было выявлено ни в одной возрастной группе. Обнаруженное совместное влияние пола и генотипа *BDNF* на показатели фоновой ЭЭГ-коннективности мозга является предпосылкой для дальнейшего изучения роли этих факторов в формировании базовых характеристик активности мозга.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга, *BDNF Val66Met* полиморфизм, коннективность, фоновая ЭЭГ, отставленная фазовая синхронизация, половые различия.

DOI: 10.31857/S0131164624020024, **EDN:** VLCPMR

Ввиду увеличения продолжительности жизни и сроков трудовой деятельности, изучение факторов, влияющих на ментальное здоровье в пожилом возрасте, приобретает особую социальную значимость. Установлено, что гетерогенность ментального старения в значительной степени обусловлена влиянием генетических факторов. Одним из генов-кандидатов, который может влиять на когнитивное старение, является ген *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*, нейротрофический фактор мозга). Однонуклеотидный полиморфизм *Val66Met* в гене *BDNF* приводит к замене валина на метионин в области продомена белка-предшественника (proBDNF), что вызывает снижение зависящего от активности высвобождения BDNF в синаптическую щель [1, 2]. Зависимая от генотипа BDNF секреция нейротрофина влияет на морфологические и функциональные изменения в развивающейся и зрелой нервной системе [3], в частности, может вносить вклад в связанные с деградацией белого вещества изменения коннективности, наблюдаемые при старении [4, 5]. Наряду с этим предполагается, что возрастные изменения в интеграции структур мозга могут быть обусловлены разным влиянием связанных с полиморфизмом вариантов proBDNF:

усиливающим эффектом proBDNF *Val66* в отношении синаптической депрессии и ослабляющим относительно потенциации при отсутствии такого действия у proBDNF *Met66* [2, 6].

Однако работы по исследованию ассоциаций между полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и коннективностью малочисленны. В большинстве из них рассматриваются взаимосвязи гиппокампа с другими структурами мозга [7–9], что обусловлено большим количеством работ, отмечающих ассоциации полиморфизма с зависящими от гиппокампа процессами памяти [10]. По данным фМРТ-исследований у детей и молодых испытуемых обнаружена большая коннективность между гиппокампом и корковыми областями у *Val*/*Val* генотипа по сравнению с *Met*-носителями [7, 8]. Однако у пожилых испытуемых *Val*/*Val* генотипа обнаружены более сильные связи только между гиппокампом и мозжечком [9]. В исследованиях с использованием магнитоэнцефалографии (МЭГ), проведенном на пожилых женщинах, выявлена усиленная коннективность между передними и задними областями коры на частоте γ-ритма у *Val*/*Val* по сравнению с *Val*/*Met* [11]. Несогласованность результатов, полученных на пожилых испытуемых, может быть обусловлена как применением разных методов оценки коннективности, так и половыми различиями. Единственная работа, направленная на выявление эффекта пола была проведена на молодых испытуемых и показала, что опосредованные *Val66Met* полиморфизмом различия в коннективности между гиппокампом, парагиппокампальной областью и темпорально-фронтальными областями (*Val*/*Val* > *Met*-носителей) сильнее выражены у женщин по сравнению с мужчинами [8]. В единичных исследованиях, рассматривающих ассоциации между полиморфизмом и связями инсулярной коры [12], взаимосвязями структур, входящих в дефолт систему мозга [13], также выявлены значимые эффекты.

Исходя из приведенных данных, можно считать, что при исследовании эффектов полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* перспективным является не только рассмотрение связей гиппокампа, но и взаимодействий между другими структурами мозга с учетом факторов возраста и пола. Использование в исследовании неинвазивного метода ЭЭГ, непосредственно отражающего нейронную активность с рассмотрением эффектов в отдельных хорошо изученных с точки зрения физиологической значимости частотных диапазонах, позволит получить важные функциональные характеристики ассоциаций между полиморфизмом и синаптическими связями. Показано, что определяемая по фоновой ЭЭГ-коннективность показывает высокую наследуемость [14, 15] и ретестовую надежность [16]. В наших предыдущих работах показаны ассоциации между полиморфизмом *Val66Met* и эффективностью вербальной памяти [17, 18], которая может быть ассоциирована с характеристиками коннективности.

Таким образом, в работе были поставленные следующие задачи — определить опосредуют ли пол и возраст ассоциации между полиморфизмом *Val66Met* и коннективностью ЭЭГ; связаны ли опосредованные полиморфизмом различия в коннективности с показателями вербальной памяти.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие мужчины и женщины европеоиды молодого (n = 230, 18–35 лет) и старшего возраста (n = 135, 55–80 лет). Выборку составили студенты, аспиранты, технический, административный и научный персонал Новосибирского государственного университета и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения РАН. Все испытуемые на момент исследования учились или работали. Все испытуемые были праворукими согласно опроснику *M. Annett* [19]. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные соматические заболевания (рак, болезни сердца и диабет), черепно-мозговая травма в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотиками, текущее лечение психотропными препаратами. Тестирование вербальной памяти проводили только у части испытуемых, поэтому в анализ ассоциаций генотипа, показателей коннективности и вербальной памяти вошли 153 чел. (107 *Val*/*Val* генотипа, 44 мужчины, и 46 *Val*/*Met* генотипа, 23 мужчины). При проведении дихотического тестирования были исключены испытуемые с нарушениями слуха.

Регистрация и предварительная обработка ЭЭГ. Во время записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) участники сидели в затемненной звукоизолированной комнате. Испытуемых просили расслабиться и не двигаться, а в состоянии с открытыми глазами смотреть на центральную точку монитора компьютера напротив, чтобы свести к минимуму движения глаз. ЭЭГ регистрировали от 60 электродов *Ag–AgCl*, закрепленных в эластичном шлеме, по модифицированной версии международной системы 10–20 (*American Electroencephalographic Society*, 1991) с помощью комплекса “*Neuroscan* 4.4” (*Compumedics Neuroscan USA Ltd.*, США). Лобный электрод использовали в качестве заземления, и объединенный ушной электрод — в качестве референтного. Сопротивление электродов не превышало 5 kΩ. ЭЭГ оцифровывали с частотой 1000 Гц и полосой пропускания 0–50 Гц. Одновременно регистрировали электроокулограмму, которая была использована для начальной идентификации и удаления артефактных

участков. Данные были подвергнуты анализу независимых компонентов (*Independent Component Analysis*, *ICA*) с использованием алгоритма *runica* в наборе инструментов *EEGLAB* (*http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/*). Все независимые компоненты были проверены с использованием алгоритма *SASICA* при зрительном контроле, и компоненты, не представляющие источник нейронной активности, были удалены из данных (менее 20% компонентов в каждой записи). ЭЭГ покоя при закрытых глазах сегментировали на эпохи по 1.5 с, количество свободных от артефактов эпох ЭЭГ было не менее 70 у всех испытуемых.

Расчет ЭЭГ-коннективности. Для получения более полной информации о вовлеченных структурах, а также для преодоления искажений, связанных с объемной проводимостью мозга [20], анализ коннективности проводили не на уровне отведений, а на уровне вокселей мозга [21]. Источники электрической активности локализовали с помощью *eLORETA* (*exact low resolution brain electromagnetic tomography method*, [22]). В *eLORETA* используется трехслойная сферическая модель головы, соотнесенная с оцифрованным атласом *J. Talairah* и *P. Tournoux* (1998, *Brain Imaging centre*, *Montreal Neurological Institute*, Канада). Область исследования ограничена серым веществом коры и гиппокампа, пространственное разрешение при рассмотрении 6 239 вокселей составляет 5 мм. В программном пакете *eLORETA* на основе полей Бродмана (ПБ) были выделены области интереса (ОИ), между которыми впоследствии рассчитывали локальные связи. ОИ включали в себя один воксель в качестве центроида, чтобы не допустить возможного смещения в анализе, вызванного высокой корреляцией активности между соседними вокселями. В анализ функциональных связей вошли 84 ОИ на основе 42 областей Бродмана:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, расположенных в левом и правом полушарии (*J. Talairah* и *P. Tournoux*, 1988). Далее был вычислен спектральный временной ряд каждой ОИ. Чтобы избежать эффекта ложной коннективности между парой электродов, обусловленной вкладом одного общего референтного электрода [23], перед расчетом коннективности данные пересчитывали на общий средний референт. Показатели коннективности между ОИ рассчитывали с помощью отставленной фазовой синхронизации (*lagged phase synchronization*), которая позволяет измерить фазовую синхронизацию между двумя сигналами за вычетом вклада мгновенной нулевой фазы, которую принято считать нефизиологическим эффектом [24].

При старении наблюдается смещение α-диапазона ЭЭГ в область низких частот. В связи с этим использование стандартных границ частотных диапазонов может приводить к искажениям в анализе характеристик ЭЭГ у лиц пожилого возраста [25]. В этом случае принято определять границы функциональных частотных диапазонов на основе индивидуальной частоты пика α-ритма (ИЧПА), рассчитываемой для каждого испытуемого. Для определения ИЧПА сначала рассчитывали спектральную мощность с помощью быстрого преобразования Фурье, затем выявляли частоту, на которой мощность ЭЭГ была наибольшей в расширенном α-диапазоне от 7 до 14 Гц [26] в отведениях P_1, P_3, P_5, P_7, Pz, P_8, P_6, P_4, P_2, PO_3, PO_5, PO_7, POz, PO_8, PO_6, PO_4, O_1, Oz, O_2 при закрытых глазах. В анализ брали среднее значение ИПЧА всех использованных каналов. Выделяли Δ (от 1 до ИЧПА-6 Гц)-, θ (от ИЧПА-6 до ИЧПА-4 Гц)-, α_1 (от ИЧПА-4 до ИЧПА-2 Гц)-, α_2 (ИЧПА-2 до ИЧПА Гц)-, α_3 (от ИЧПА до ИЧПА+2 Гц)-, β_1 (ИЧПА+2 до 20 Гц)-, β_2 (от 20 до 30 Гц)- и γ (от 30 до 45 Гц)-ритмы [27]. Например, при ИЧПА = 9 Гц границы диапазона α_1-ритма будут от 5 (т.е. 9–4) до 7 (т.е. 9-2) Гц. Показатели коннективности были определены отдельно для каждого частотного диапазона.

Генотипирование. Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия. Генотипирование аллелельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике *H.I. Sheikh et al.* [28]. В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса *BDNF*, содержащего полиморфизм *rs*6265 (номер в базе *Genebank*: *AB*038670). Первый набор праймеров (Р1 (прямой) и Р2 (обратный)) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий однонуклеотидный полиморфизм (*SNP*), тогда как второй набор (Р3 и Р4) праймеров является аллель-специфичным и учитывает замену $G \rightarrow A$. ПЦР-амплификацию проводили при начальной температуре денатурации 94°С в течение 5 мин, затем следовали 30 циклов 94°С в течение 45 с, 62.5°С в течение 60 с и 72°С в течение 60 с. На последней стадии проводили заключительную элонгацию при 72°С в течение 5 мин. Продукты ПЦР, включающие два аллель-специфичных ампликона (253 и 201 п.н.) и всю область (401 п.н.) в качестве внутреннего контроля, разделяли на 3% агарозном геле.

Исследование вербальной памяти. Вербальную память исследовали с помощью компьютеризированного дихотического теста [29]. Через головные телефоны испытуемым предъявляли 7 списков, состоящих из 10 пар синхронно предъявляемых конкретных односложных или двусложных существительных. Интервалы между парами слов в списке составляли 1 с, а между списками — 1 мин. Каждому списку предшествовала бинауральная команда “Внимание”. После предъявления списка следовала команда “Пишите”, после

которой испытуемые письменно воспроизводили в произвольном порядке все запомненные слова. Воспроизведение заканчивалось по команде “Конец воспроизведения”, предшествующей команде “Внимание” перед предъявлением следующего списка. Испытуемые получали инструкцию не прислушиваться только к одному уху, а попытаться запомнить, как можно больше слов с обоих ушей. Для анализа использовали показатели количества воспроизведенных слов с правого и левого уха.

Статистический анализ. В статистический анализ силы связей вошло 3486 связей. Статистический анализ был реализован в пакете *Network-Based Statistic toolbox v.* 1.2 (*https://www.nitrc.org/projects/nbs/*) [30] на базе программного обеспечения *Matlab*. Анализ отдельных связей проводили с помощью линейных моделей в каждом частотном диапазоне с выделением факторов ГЕНОТИП (*Val/Val* и *Val/Met*), ПОЛ (мужчины, женщины), ВОЗРАСТ (молодые, пожилые). Связи со значением тестовой статистики, превышающими $p < 0.001$, считались надпороговыми, и на их основе производили идентификацию топологических кластеров, т.е. графов. Для анализа различий в показателях коннективности использовали непараметрические методы, которые представляют собой аналог статистических методов, основанных на оценке кластеров [31], где базовым эквивалентом кластера выступает граф. Под графом, или нейросетью, понимается совокупность связей, где каждый узел соединен с остальными либо напрямую, либо опосредованно, через другие узлы. Для коррекции множественных сравнений обычно применяются поправки Бонферрони или контроль ложных эффектов, но они могут быть слишком строгими и приводить к ошибкам II рода, кроме того они должны применяться при тестировании независимых переменных, однако показатели коннективности между различными парами электродов таковыми не являются [30]. Один из альтернативных способов контроля, который все чаще применяется при анализе массивов данных нейровизуализации, заключается в использовании непараметрических пертрубаций с оценкой размеров кластеров, что позволяет исключить случайные одиночные эффекты [30, 31]. Контроль ложноположительных результатов осуществляли на уровне каждого графа ($p < 0.05$) с использованием 5000 рандомизаций. Нейронные сети мозга визуализировались с помощью программы *BrainNet Viewer* (*http://www.nitrc.org/projects/bnv/*).

Для выявления ОИ (областей интереса), которые наиболее различались у *Val/Val*- и *Met*-носителей с точки зрения их связей с другими ОИ, авторы настоящей статьи представили результаты статистического контраста *NBS* как бинарный граф, где каждому ребру присваивалось значение 1, если оно отвечало критерию вхождения в статистически значимую нейросеть, в противном случае ребру присваивалось нулевое значение. Для каждого узла был вычислен суммарный показатель коннективности ОИ по количеству ребер. Также для каждого испытуемого рассчитывали показатель коннективности нейросети как среднее значение силы всех входящих в нейросеть связей.

Ассоциации генотипа, показателей коннективности и эффективности вербальной памяти исследовали с помощью дисперсионного и корреляционного анализа в *STATISTICA* 10. Величину эффекта рассчитывали по ηp^2 (*partial eta squared*). Все количественные переменные демонстрировали распределение, удовлетворительно приближенное к нормальному согласно руководству [32] (значения эксцесса в пределах 0–7 и асимметрии в пределах 0–2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение генотипов не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга как во всей группе ($\chi^2 = 0.88$, $p = 0.64$) также отдельно среди мужчин ($\chi^2 = 1.61$, $p = 0.45$) и женщин ($\chi^2 = 0.03$, $p = 0.98$). Учитывая недостаточное количество испытуемых с генотипом *Met/Met* ($n = 8$), они были исключены из последующего анализа данных. Демографические характеристики испытуемых представлены в табл. 1. Исследуемые различных групп не отличались по возрасту и уровню образования.

Таблица 1. Демографические характеристики у мужчин и женщин с разными генотипами полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF*

Характеристики выборки	*Val/Val*, $n = 249$		*Val/Met*, $n = 108$		Статистические различия
	муж. ($n = 112$)	жен. ($n = 137$)	муж. ($n = 48$)	жен. ($n = 60$)	
Младшая/старшая группа, *n*	65/47	92/45	28/20	38/22	χ^2 (3) = 2.59, $p = 0.46$
Возраст, годы, *M*(*SD*)	40.45 (22.29)	34.98 (20.26)	39.81 (20.82)	36.11 (21.11)	$F(1, 353) = 0.13$, $p = 0.71$
Образование, годы, *M*(*SD*)	14.61 (2.01)	14.13 (1.8)	14.64 (1.7)	14.3 (1.7)	$F(1, 353) = 0.11$, $p = 0.72$

Различия в индикаторах коннективности, опосредованные полиморфизмом Val66Met. При анализе силы связей с выделением факторов ГЕНОТИП, ПОЛ, ВОЗРАСТ в соответствии с задачами исследования рассматривали только значимые эффекты фактора ГЕНОТИП и связанных с ним взаимодействий. Такие эффекты были обнаружены только на частотах α_1- и γ-ритмов.

В α_1-ритме выявлено значимое взаимодействие ГЕНОТИП × ПОЛ (*FWE-corrected* $p = 0.019$). Последующий однофакторный дисперсионный анализ эффекта генотипа среди мужчин и женщин отдельно показал более высокую коннективность у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* носителями только у мужчин (33 связи из 3 486, *FWE-corrected* $p = 0.013$) (рис. 1), в то время как у женщин опосредованные полиморфизмом отличия отсутствовали.

Подробный анализ нейросети, в которой выявлены генетические различия у мужчин на частоте α_1-ритма показал, что в нее вошли связи (*Val/Met* > *Val/Val*) между двадцатью шестью ОИ. Пятнадцать ОИ располагались в парагиппокампальной извилине и височной коре. Наибольшие различия в суммарных показателях коннективности обнаружены для ОИ в парагиппокампальной извилине (табл. 2). Из тридцати трех связей нейросети двадцать четыре были межполушарными.

Дисперсионный анализ среднего показателя коннективности нейросети на частоте α_1-ритма (среднего значения силы всех входящих в данную нейросеть связей) с выделением факторов ГЕНОТИП, ПОЛ, ВОЗРАСТ выявил значимое взаимодействие факторов ГЕНОТИП × ПОЛ ($F(1, 353) = 18.51$, $p < 0.0001$, $\eta p^2 = 0.050$): коэффициент коннективности выявленной нейросети у мужчин *Val/Met*-носителей был выше как по сравнению с мужчинами *Val/Val* генотипа, а также и по сравнению с женщинами *Val/Met* носителями ($p < 0.0001$) (рис. 2).

В γ-ритме дисперсионный анализ силы связей показал значимое взаимодействие ГЕНОТИП × ПОЛ × ВОЗРАСТ (*FWE-corrected* $p = 0.024$). Серия уточняющих однофакторных дисперсионных анализов выявила, что эффект обусловлен меньшими значениями коннективности у женщин по сравнению с мужчинами в группе *Val/Val* гомозигот молодого возраста (44 связи, *FWE-corrected* $p = 0.024$). Обусловленные полиморфизмом *Val66Met* различия не были значимыми ни среди мужчин, ни среди женщин. Самыми близкими к достоверным были различия в группе женщин старшего возраста: обнаружена более высокая коннективность у *Val/Val* гомозигот по сравнению с *Val/Met*-носителями для ста сорока семи связей как между передними и задними областями, так и между полушариями (*FWE-corrected* $p = 0.1$).

Ассоциации показателя коннективности нейросети с вербальной памятью в группе мужчин. Поскольку ассоциированные с генотипом различия были обнаружены только у мужчин, исследовали ассоциации между силой отдельных связей и показателем коннективности нейросети с количеством слов, воспроизведенных при их адресации правому и левому полушарию, только в этой группе. Выявлена близкая к значимой корреляция между суммарным показателем коннективности и эффективностью воспроизведения слов с обоих ушей ($r = 0.161$, $p = 0.055$).

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (*repeated measures ANOVA*) по количеству воспроизведенных слов в дихотическом тесте с выделением межгрупповых факторов ГЕНОТИП и внутригруппового фактора ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ

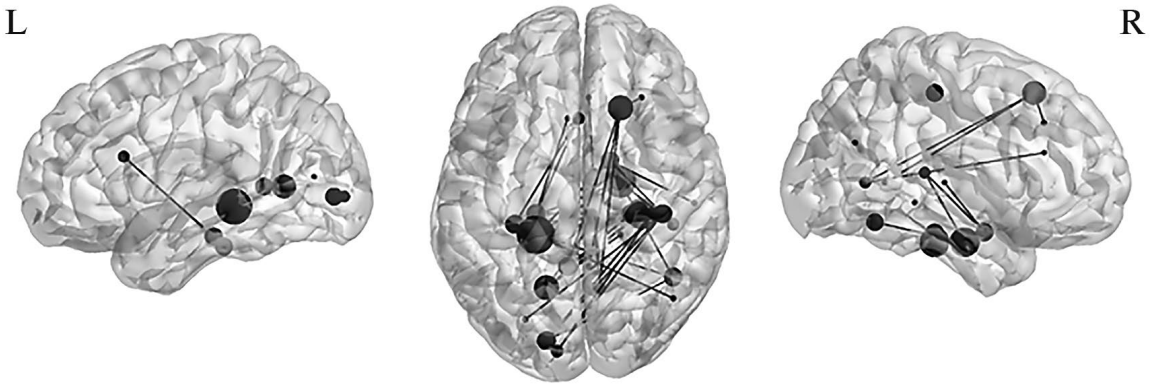


Рис. 1. Показатели коннективности нейросети на частоте α_1-ритма у мужчин: эффект генотипа.
Каждый круг представляет собой узел, размер круга пропорционален числу связей с другими узлами. На рисунке представлены все узлы и связи ($n = 33$), которые более выражены у *Val/Met*-носителей по сравнению с *Val/Val* (*FWE-corrected* $p = 0.013$).

Таблица 2. Области интереса (ОИ) и количество их связей с другими ОИ для нейросети, в которой выявлены генетические различия у мужчин на частоте α_1-ритма

Структура мозга	Поле Бродмана	Полушарие	Количество связей
Парагиппокампальная извилина	ПБ 27	левое	6
Парагиппокампальная извилина	ПБ 28	правое	5
Парагиппокампальная извилина	ПБ 36	правое	5
Верхняя лобная извилина	ПБ 8	правое	4
Задняя поясная кора	ПБ 30	левое	4
Постцентральная извилина	ПБ 3	правое	3
Медиальная затылочно-височная извилина	ПБ 18	левое	3
Задняя поясная кора	ПБ 29	левое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 34	правое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 35	правое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 35	левое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 36	левое	3
Боковая затылочно-височная извилина	ПБ 37	правое	3
Постцентральная извилина	ПБ 4	правое	2
Медиальная затылочно-височная извилина	ПБ 17	левое	2
Клиновидная кора	ПБ 30	правое	2
Передняя поясная кора	ПБ 33	правое	2
Поперечная височная извилина	ПБ 41	правое	2
Средняя лобная извилина	ПБ 9	правое	1
Клиновидная кора	ПБ 19	левое	1
Верхняя височная извилина	ПБ 22	правое	1
Парагиппокампальная извилина	ПБ 27	правое	1
Задняя поясная кора	ПБ 29	правое	1
Передняя поясная кора	ПБ 32	правое	1
Передняя поясная кора	ПБ 33	левое	1
Средняя височная извилина	ПБ 39	правое	1

(воспроизведение слов, предъявленных в правое или левое ухо) показал единственное значимое влияние главного фактора ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (F (1, 63) = 83.247, $p < 0.001$, $\eta p^2 = 0.372$). Слова, предъявленные в правое ухо, запоминались лучше, чем слова, предъявленные в левое ухо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При анализе литературы не были обнаружены работы, в которых были бы исследованы ассоциации полиморфизма *Val66Met* с коннективностью по показателям ЭЭГ с учетом факторов пола и возраста. В нашей работе статистически значимые эффекты, включающие фактор полиморфизма *Val66Met*, были выявлены на частотах α_1- и γ-ритмов.

При рассмотрении силы связей на частоте α_1-ритма обнаружено взаимодействие ПОЛ × ГЕНОТИП. У мужчин *Val*/*Met* эти показатели для тридцати трех связей выше по сравнению с мужчинами *Val*/*Val* генотипа. В исследовании позитронно-эмиссионной томографии [8] пол испытуемых также выступал модератором ассоциаций полиморфизма *Val66Met* и коннективности. Половые различия были обусловлены противоположной направленностью корреляций показателей коннективности у мужчин и женщин разных генотипов: положительные коэффициенты корреляции у мужчин и отрицательные у женщин среди носителей *Met* аллеля и, наоборот, коэффициенты корреляции были отрицательными у мужчин и положительными у женщин среди носителей *Val*/*Val* генотипа. У мужчин *Met*-носителей выявлены больше положительных корреляций по сравнению с женщинами *Met*-носителями и мужчинами *Val*/*Val* генотипа. Хотя результаты, полученные нами при исследовании коннектив-

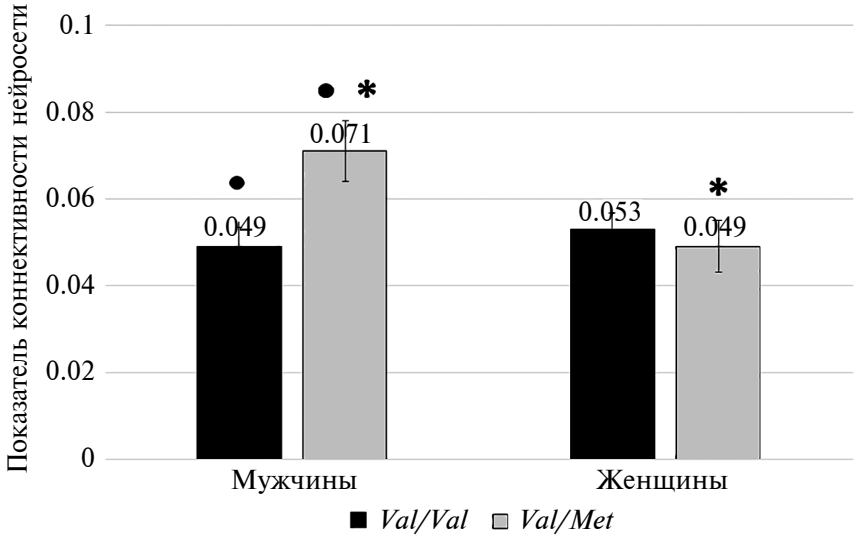


Рис. 2. Показатель коннективности нейросети (среднее значение силы всех входящих связей в нейросеть) на частоте α_1-ритма в зависимости от полиморфизма *Val66Met* и пола.
Одинаковыми значками обозначены значимые различия между соответствующими значениями, $p < 0.001$. Здесь и далее планки погрешности обозначают доверительный интервал.

ности на основе фазовой синхронизации сигналов ЭЭГ, не могут быть прямо сопоставлены с позитивными и негативными коэффициентами корреляции, полученными в ПЭТ-исследовании, данные обоих исследований согласуются в том, что ассоциации *Val66Met* полиморфизма с коннективностью зависят от пола испытуемых. Важно отметить что, хотя в исследовании [8] для анализа корреляций зерна размещались в гиппокампальной области, а в нашем исследовании были рассмотрены взаимодействия и между другими структурами мозга, опосредованные полом ассоциации генотипа и коннективности по нашим данным также были связаны преимущественно с парагиппокампальными структурами. Поскольку в исследовании [8] возраст женщин не превышал пятьдесят лет, авторы объясняют найденные межполовые различия “эстрогеновой гипотезой”, согласно которой эсторогены усиливают секрецию BDNF и могут выступать фактором защиты для женщин *Met*-носителей относительно ассоциированного с *Met* аллелем снижения нейропластичности [33]. Эмпирическая поддержка гипотезы получена в многочисленных работах на грызунах, в которых было показано, что эстрогены усиливают экспрессию BDNF [34]. Однако не все полученные данные о половых различиях в эффектах полиморфизма *Val66Met* могут быть объяснены “эстрогеновой гипотезой”. Так ранее было показано, что различия в поведенческих коррелятах полиморфизма наблюдаются независимо от возраста [17], а также выявляются у испытуемых пожилого возраста на фоне ослабления влияния гормонального статуса [35]. Обнаруженное в нашем исследовании отсутствие влияния возраста на половые различия в эффектах полиморфизма относительно коннективности, рассчитанной на основе отставленной фазовой синхронизации, также свидетельствуют, что эффекты полиморфизма могут не зависеть от секреции эстрогенов во взрослом возрасте. Можно предположить, что половые различия в эффектах BDNF могут быть связаны с пластическими перестройками мозга на ранних стадиях онтогенеза, когда секреция тестостерона, происходящая на начальных этапах развития, модулирует развитие мозга по мужскому типу [36]. Применительно к настоящему исследованию важно отметить влияние тестостерона на формирование структуры и функций гиппокампа [36, 37].

Усиление коннективности на частоте α-ритма у мужчин *Val/Met* генотипа наблюдается в основном для межполушарных связей, соединяющих парагиппокампальные области полушарий. Поскольку синхронизацию на частоте α-ритма связывают с процессами торможения [38], можно предположить, что торможение, наблюдаемое между связанными с процессами памяти гиппокампальными областями противоположных полушарий, выполняет функцию торможения ирелевантной информации. Косвенным подтверждением такого предположения является выявленная нами близкая к достоверности положительная корреляция между показателями коннективности и суммарной эффективностью запоминания слов в условиях конкурентного дихотического предъявления. Снижение секреции BDNF, характерное для *Met* аллеля, связывают с ослаблением гиппо-

кампальной синаптической потенциации [39], которая лежит в основе формирования следа памяти [40, 41]. Повышенная синхронизация у *Val/Met*-носителей, наблюдаемая в отсутствии деятельности и характеризующая базовое состояние активности мозга, может быть одним из факторов улучшения памяти на фоне менее благоприятных генетических предпосылок к индуцированию синаптической потенциации у *Met*-носителей.

На частоте γ-ритма было выявлено взаимодействие факторов ГЕНОТИП × ПОЛ × ВОЗРАСТ. В группе молодых испытуемых значение коннективности у женщин *Val/Val* гомозигот было меньше по сравнению с мужчинами. Однако различий между генотипами *Val/Val*- и *Met*-носителями не было выявлено ни в одной группе. В то же время стоит отметить близкий к значимому эффект генотипа (более высокая коннективность у *Val/Val* гомозигот по сравнению с *Val/Met*-носителями), наблюдаемый у пожилых женщин, так как он сходен с результатами, полученными на основе данных МЭГ [11] на выборке женщин со средним возрастом 70 лет. Такое сходство результатов свидетельствует о необходимости проверки этого эффекта в последующих исследованиях.

Ограничения исследования. Работа имеет ряд ограничений. Во-первых, хотя при статистическом анализе были применены 2 порога отсечения случайных связей и контроля ложноположительных результатов (коррекция для 3486 тестируемых связей), мы не вводили поправки на 8 частотных диапазонов. Поскольку при введении поправок возрастают ошибки 2 рода и исследований по теме работы очень мало, мы, как и в других пилотных исследованиях (например, [11]) предпочли изложение результатов, достоверных без учета поправок. Такие результаты являются стимулом к построению гипотез и проведению их последующей проверки. Стоит отметить, что согласованность наших результатов в γ-ритме с результатами [11], полученными также без поправок на множественные сравнения, подтверждает значимость такого подхода. Во-вторых, особенностью нашей выборки является то, что это была группа высокофункциональных людей, все участники которой учились или работали на момент исследования, в том числе и испытуемые пожилого возраста. Поскольку профессиональная деятельность является важным социальным фактором, способным модулировать влияние генотипа, полученные результаты могут отличаться от результатов исследований, полученных на не дифференцированных по этому признаку группах испытуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе исследованы ассоциации между полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и отставленной фазовой синхронизацией на основе данных ЭЭГ с учетом факторов возраста и пола. Статистически значимым эффектом, включающим фактор полиморфизма, было взаимодействие ПОЛ × ГЕНОТИП при рассмотрении связей на частоте α_1-ритма: у мужчин *Val/Met* сила тридцати трех связей выше по сравнению с мужчинами *Val/Val* генотипа. Усиление связей наблюдалось преимущественно между парагиппокампальными областями разных полушарий. На частоте γ-ритма ассоциированные с генотипом особенности коннективности различались в зависимости от пола и возраста. Только в группе молодых испытуемых значение коннективности у женщин *Val/Val* гомозигот было меньше по сравнению с мужчинами. Однако различий между *Val/Val*- и *Met*-носителями не было выявлено ни в одной группе. Обнаруженное совместное влияние пола и генотипа *BDNF* на показатели фоновой ЭЭГ-коннективности мозга является предпосылкой для дальнейшего изучения роли этих факторов в формировании базовых характеристик активности мозга.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск), протокол № 3-О от 18.03.2021 г.

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

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Елене Петровне Черемисиной и Дарье Владимировне Базовкиной за помощь в сборе данных.

Вклад авторов в публикацию. Е.Ю. Приводнова — проведение ЭЭГ-исследования, предварительная обработка и анализ ЭЭГ-данных, написание текста статьи. Н.В. Вольф — участие в анализе данных, написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Anastasia A., Deinhardt K., Chao M.V. et al.* Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction // Nat. Commun. 2013. V. 4. P. e2490.

2. *Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E.* New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 14. P. 8011.
3. *Kowiański P., Lietzau G., Czuba E. et al.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity // Cell. Mol. Neurobiol. 2018. V. 38. № 3. P. 579.
4. *Knyazev G.G., Volf N.V., Belousova L.V.* Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology // Neurobiol. Aging. 2015. V. 36. № 5. P. 1849.
5. *Varangis E., Habeck C.G., Razlighi Q.R., Stern Y.* The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain // Front. Aging Neurosci. 2019. V. 11. P. 234.
6. *Kailainathan S., Piers T.M., Yi J.H. et al.* Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) // Pharmacol. Res. 2016. V. 104. P. 97.
7. *Thomason M.E., Yoo D.J., Glover G.H., Gotlib I.H.* BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children // Front. Hum. Neurosci. 2009. V. 3. P. 55.
8. *Wei S.M., Eisenberg D.P., Kohn P.D. et al.* Brain-derived neurotrophic factor $Val^{66}Met$ polymorphism affects resting regional cerebral blood flow and functional connectivity differentially in women versus men // J. Neurosci. 2012. V. 32. № 20. P. 7074.
9. *Yin Y., Hou Z., Wang X. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression // J. Affect. Disord. 2015. V. 183. P. 22.
10. *Toh Y.L., Ng T., Tan M. et al.* Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review // Brain Behave. 2018. V. 8. № 7. P. e01009.
11. *Rodríguez-Rojo I.C., Cuesta P., López M.E. et al.* BDNF Val66Met Polymorphism and Gamma Band Disruption in Resting State Brain Functional Connectivity: A Magnetoencephalography Study in Cognitively Intact Older Females // Front. Neurosci. 2018. V. 12. P. 684.
12. *Wang C., Zhang Y., Liu B. et al.* Dosage effects of BDNF Val66Met polymorphism on cortical surface area and functional connectivity // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 7. P. 2645.
13. *Jang J.H., Yun J.-Y., Jung W.H. et al.* The impact of genetic variation in comt and bdnf on resting-state functional connectivity // Int. J. Imaging Syst. Technol. 2012. V. 22. № 1. P. 97.
14. *Colclough G.L., Smith S.M., Nichols T.E. et al.* The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity // eLife. 2017. V. 6. P. e20178.
15. *Barber A.D., Hegarty C.E., Lindquist M., Karlsgodt K.H.* Heritability of Functional Connectivity in Resting State: Assessment of the Dynamic Mean, Dynamic Variance, and Static Connectivity across Networks // Cereb. Cortex. 2021. V. 31. № 6. P. 2834.
16. *Popov T., Tröndle M., Baranczuk-Turska Z. et al.* Test-retest reliability of resting-state EEG in young and older adults // Psychophysiology. 2023. V. 60. № 7. P. e14268.
17. *Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В.* Ассоциации между эффективностью полушарных процессов вербальной памяти и BDNF VAL66MET полиморфизмом у мужчин и женщин // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. Т. 72. № 6. С. 826.
18. *Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю.* Фоновая ЭЭГ активность опосредует ассоциации между BDNF VAL66MET полиморфизмом и памятью // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2023. Т. 73. № 3. С. 398.
19. *Annett M.* A classification of hand preference by association analysis // Br. J. Psychol. 1970. V. 61. № 3. P. 303.
20. *van Diessen E., Numan T., van Dellen E. et al.* Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research // Clin. Neurophysiol. 2015. V. 126. № 8. P. 1468.
21. *Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al.* Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // Clin. Neurophysiol. 2019. V. 130. № 10. P. 1833.
22. *Pascual-Marqui R.D.* Instantaneous and lagged measures of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: Frequency decomposition // Int. J. Psychophysiol. 2007. V. 79. P. 55.
23. *Chella F., Pizzella V., Zappasodi F., Marzetti L.* Impact of the reference choice on scalp EEG-connectivity estimation // J. Neural Eng. 2016. V. 13. № 3. P. e036016.
24. *Miljevic A., Bailey N.W., Vila-Rodriguez F. et al.* Electroencephalographic Connectivity: A Fundamental Guide and Checklist for Optimal Study Design and Evaluation // Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging. 2022. V. 7. № 6. P. 546.
25. *Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F.* Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // Neurobiol. Aging. 2018. V. 71. P. 149.
26. *Angelakis E., Lubar J.F., Stathopoulou S., Kounios J.* Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness // Clin. Neurophysiol. 2004. V. 115. № 4. P. 887.
27. *Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B.* Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power // Biol. Cybern. 1998. V. 79. № 1. P. 49.
28. *Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R. et al.* Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR // Psychiatr. Genet. 2010. V. 20. № 3. P. 109.
29. *Utoomprurkporn N., Hardy C.J.D., Stott J. et al.* "The Dichotic Digit Test" as an Index Indicator for Hearing Problem in Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis // J. Am. Acad. Audiol. 2020. V. 31. № 9. P. 646.

30. *Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T.* Network-based statistic: Identifying differences in brain networks // NeuroImage. 2010. V. 53. № 4. P. 1197.

31. *Bullmore E.T., Suckling J., Overmeyer S. et al.* Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain // IEEE Trans. Med. Imaging. 1999. V. 18. № 1. P. 32.

32. *West S.G., Finch J.F., Curran P.J.* Structural equation models with non-normal variables / Structural equation modeling: Concepts, issues and applications // Ed. Hoyle R.H. Thousand Oaks, CA: Sage, 1995. P. 56.

33. *Bagit A., Hayward, G.C., MacPherson R.E.K.* Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2021. V. 321. № 1. P. E164.

34. *Allen A., McCarson K.* Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat // Neuroendocrinology. 2005. V. 81. № 3. P. 193.

35. *Barha C.K., Liu-Ambrose T., Best J.R. et al.* Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: Evidence from the Health ABC study // Neurobiol. Aging. 2018. V. 74. P. 161.

36. *Filová B., Ostatníková D., Celec P., Hodosy J.* The effect of testosterone on the formation of brain structures // Cells Tissues Organs. 2013. V. 197. № 3. P. 169.

37. *Spets D.S., Slotnick S.D.* Are there sex differences in brain activity during long-term memory? A systematic review and fMRI activation likelihood estimation meta-analysis // Cogn. Neurosci. 2021. V. 12. № 3–4. P. 163.

38. *Luft C.D.B., Zioga I., Thompson N.M. et al.* Right temporal alpha oscillations as a neural mechanism for inhibiting obvious associations // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2018. V. 115. № 52. P. e12144.

39. *De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity // Front. Cell. Neurosci. 2019. V. 13. P. e135.

40. *Stacho M., Manahan-Vaughan D.* The Intriguing Contribution of Hippocampal Long-Term Depression to Spatial Learning and Long-Term Memory // Front. Behave. Neurosci. 2022. V. 16. P. 806356.

41. *Matyi M.A., Spielberg J.M.* The structural brain network topology of episodic memory // PloS One. 2022. V. 17. № 6. P. e0270592.

REFERENCES

1. *Anastasia A., Deinhardt K., Chao M.V. et al.* Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction // Nat. Commun. 2013. V. 4. P. e2490.

2. *Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E.* New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 14. P. 8011.

3. *Kowiański P., Lietzau G., Czuba E. et al.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity // Cell. Mol. Neurobiol. 2018. V. 38. № 3. P. 579.

4. *Knyazev G.G., Volf N.V., Belousova L.V.* Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology // Neurobiol. Aging. 2015. V. 36. № 5. P. 1849.

5. *Varangis E., Habeck C.G., Razlighi Q.R., Stern Y.* The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain // Front. Aging Neurosci. 2019. V. 11. P. 234.

6. *Kailainathan S., Piers T.M., Yi J.H. et al.* Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) // Pharmacol. Res. 2016. V. 104. P. 97.

7. *Thomason M.E., Yoo D.J., Glover G.H., Gotlib I.H.* BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children // Front. Hum. Neurosci. 2009. V. 3. P. 55.

8. *Wei S.M., Eisenberg D.P., Kohn P.D. et al.* Brain-derived neurotrophic factor $Val^{66}Met$ polymorphism affects resting regional cerebral blood flow and functional connectivity differentially in women versus men // J. Neurosci. 2012. V. 32. № 20. P. 7074.

9. *Yin Y., Hou Z., Wang X. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression // J. Affect. Disord. 2015. V. 183. P. 22.

10. *Toh Y.L., Ng T., Tan M. et al.* Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review // Brain Behave. 2018. V. 8 № 7. P. e01009.

11. *Rodríguez-Rojo I.C., Cuesta P., López M.E. et al.* BDNF Val66Met Polymorphism and Gamma Band Disruption in Resting State Brain Functional Connectivity: A Magnetoencephalography Study in Cognitively Intact Older Females // Front. Neurosci. 2018. V. 12. P. 684.

12. *Wang C., Zhang Y., Liu B. et al.* Dosage effects of BDNF Val66Met polymorphism on cortical surface area and functional connectivity // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 7. P. 2645.

13. *Jang J.H., Yun J.-Y., Jung W.H. et al.* The impact of genetic variation in comt and bdnf on resting-state functional connectivity // Int. J. Imaging Syst. Technol. 2012. V. 22. № 1. P. 97.

14. *Colclough G.L., Smith S.M., Nichols T.E. et al.* The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity // eLife. 2017. V. 6. P. e20178.

15. *Barber A.D., Hegarty C.E., Lindquist M., Karlsgodt K.H.* Heritability of Functional Connectivity in Resting State: Assessment of the Dynamic Mean, Dynamic Variance, and Static Connectivity across Networks // Cereb. Cortex. 2021. V. 31. № 6. P. 2834.

16. *Popov T., Tröndle M., Baranczuk-Turska Z. et al.* Test-retest reliability of resting-state EEG in young and older adults // Psychophysiology. 2023. V. 60. № 7. P. e14268.
17. *Volf N.V., Privodnova E.Y., Bazovkina D.V.* [Associations between the efficiency of hemispheric verbal memory processes and the BDNF Val66Met polymorphism in men and women] // Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova. 2022. V. 72. № 6. P. 826.
18. *Volf N.V., Privodnova E.Y.* [Background EEG activity mediates associations between BDNF-VAL66MET polymorphism and memory during aging] // Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova. 2023. V. 73. № 3. P. 398.
19. *Annett M.* A classification of hand preference by association analysis // Br. J. Psychol. 1970. V. 61. № 3. P. 303.
20. *van Diessen E., Numan T., van Dellen E. et al.* Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research // Clin. Neurophysiol. 2015. V. 126. № 8. P. 1468.
21. *Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al.* Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // Clin. Neurophysiol. 2019. V. 130. № 10. P. 1833.
22. *Pascual-Marqui R.D.* Instantaneous and lagged measures of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: Frequency decomposition // Int. J. Psychophysiol. 2007. V. 79. P. 55.
23. *Chella F., Pizzella V., Zappasodi F., Marzetti L.* Impact of the reference choice on scalp EEG-connectivity estimation // J. Neural Eng. 2016. V. 13. № 3. P. e036016.
24. *Miljevic A., Bailey N.W., Vila-Rodriguez F. et al.* Electroencephalographic Connectivity: A Fundamental Guide and Checklist for Optimal Study Design and Evaluation // Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging. 2022. V. 7. № 6. P. 546.
25. *Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F.* Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // Neurobiol. Aging. 2018. V. 71. P. 149.
26. *Angelakis E., Lubar J.F., Stathopoulou S., Kounios J.* Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness // Clin. Neurophysiol. 2004. V. 115. № 4. P. 887.
27. *Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B.* Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power // Biol. Cybern. 1998. V. 79. № 1. P. 49.
28. *Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R. et al.* Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR // Psychiatr. Genet. 2010. V. 20. № 3. P. 109.
29. *Utoomprurkporn N., Hardy C.J.D., Stott J. et al.* "The Dichotic Digit Test" as an Index Indicator for Hearing Problem in Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis // J. Am. Acad. Audiol. 2020. V. 31. № 9. P. 646.
30. *Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T.* Network-based statistic: Identifying differences in brain networks // NeuroImage. 2010. V. 53. № 4. P. 1197.
31. *Bullmore E.T., Suckling J., Overmeyer S. et al.* Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain // IEEE Trans. Med. Imaging. 1999. V. 18. № 1. P. 32.
32. *West S.G., Finch J.F., Curran P.J.* Structural equation models with non-normal variables / Structural equation modeling: Concepts, issues and applications // Ed. Hoyle R.H. Thousand Oaks, CA: Sage, 1995. P. 56.
33. *Bagit A., Hayward, G.C., MacPherson R.E.K.* Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2021. V. 321. № 1. P. E164.
34. *Allen A., McCarson K.* Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat // Neuroendocrinology. 2005. V. 81. № 3. P. 193.
35. *Barha C.K., Liu-Ambrose T., Best J.R. et al.* Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: Evidence from the Health ABC study // Neurobiol. Aging. 2018. V. 74. P. 161.
36. *Filová B., Ostatníková D., Celec P., Hodosy J.* The effect of testosterone on the formation of brain structures // Cells Tissues Organs. 2013. V. 197. № 3. P. 169.
37. *Spets D.S., Slotnick S.D.* Are there sex differences in brain activity during long-term memory? A systematic review and fMRI activation likelihood estimation meta-analysis // Cogn. Neurosci. 2021. V. 12. № 3-4. P. 163.
38. *Luft C.D.B., Zioga I., Thompson N.M. et al.* Right temporal alpha oscillations as a neural mechanism for inhibiting obvious associations // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2018. V. 115. № 52. P. e12144.
39. *De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity // Front. Cell. Neurosci. 2019. V. 13. P. e135.
40. *Stacho M., Manahan-Vaughan D.* The Intriguing Contribution of Hippocampal Long-Term Depression to Spatial Learning and Long-Term Memory // Front. Behave. Neurosci. 2022. V. 16. P. 806356.
41. *Matyi M.A., Spielberg J.M.* The structural brain network topology of episodic memory // PloS One. 2022. V. 17. № 6. P. e0270592.

Sex Differences in the Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphism on Baseline EEG Connectivity

E. Yu. Privodnova[a, b, *], N. V. Volf[a, b]

[a] *Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

[b] *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

**E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru*

Dependent on Val66Met polymorphism in BDNF gene secretion of neurotrophin affects morphological and functional changes in the developing and mature nervous system, in particular, may contribute to associated with white matter degradation changes in connectivity observed with aging. It was also shown that the associated with Val66Met polymorphism differences in connectivity between cortical structures are moderated by the sex of the subjects. However, there are no studies examining the effect of polymorphism on connectivity, taking into account age and gender differences. In this regard, the present study examined the associations of the Val66Met polymorphism of the BDNF gene with the characteristics of delayed phase synchronization based on EEG data in 223 younger (from 18 to 35 years old) and 134 older (over 55 years old) men and women. The analysis included connections between 84 cortical areas, identified on the basis of 42 Brodmann areas located in the left and right hemispheres. A statistically significant effect, including the factor of polymorphism, was the SEX × GENOTYPE interaction when considering associations at the frequency of the α_1-rhythm: in Val/Met men, the strength of thirty-three connections was higher compared to Val/Val. Strengthening of connections was observed mainly between the parahippocampal regions of different hemispheres. At the frequency of the gamma rhythm, associated with the genotype differences in connectivity depended on gender and age. In young subjects, the scores of connectivity in Val/Val women were lower in comparison with men, however, no differences between Val/Val and Met carriers were found in any age group. The combined effect of sex and BDNF genotype on the baseline EEG parameters of brain connectivity may be a background for further study of the role of these factors in the formation of basic characteristics of brain activity.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, BDNF Val66Met polymorphism, connectivity, background EEG, lagged phase synchronization, sex differences.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 32–42

УДК 612.821

ЭЭГ-КОРРЕЛЯТЫ КОНКУРЕНТНЫХ И КООПЕРАЦИОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

© 2024 г. А. В. Бочаров[1, 2, *], А. Н. Савостьянов[1, 2], С. С. Таможников[1], П. Д. Рудыч[1, 2], Е. А. Заварзин[1, 2], А. Е. Сапрыгин[1], Е. А. Меркулова[1], Г. Г. Князев[1]

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

[2]Национальный исследовательский Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

**E-mail: bocharovav@neuronm.ru*

Поступила в редакцию 16.01.2023 г.
После доработки 27.11.2023 г.
Принята к публикации 08.12.2023 г.

Целью данной работы — исследование особенностей и определение локализации источников тока α- и θ-ритмов, сопровождающих конкуренцию и кооперацию с другим игроком, а также индивидуальное построение фигуры в компьютерной игре. Выборка состояла из 42 добровольцев (24 женщины) в возрасте от 18 до 47 лет. Анализ различий плотности источников тока 127 канальной ЭЭГ в разных условиях игры был выполнен в программе *eLoreta*. Во время конкуренции спектральная плотность θ-ритма была больше, чем в условиях кооперации и этот эффект был наиболее выражен в передней поясной коре и медиальной префронтальной коре. Согласно литературным данным о функциональных коррелятах θ-ритма, можно предположить, что выявленное во время конкуренции увеличение медиального фронтального θ-ритма может быть связано со сфокусированным вниманием и процессами когнитивного контроля. Плотность источников α-ритма в теменных и зрительных областях коры во время совместной игры (кооперация и конкуренция) была меньше по сравнению с индивидуальным выполнением. Во время кооперации спектральная плотность α-ритма была меньше по сравнению с конкуренцией. Выявленное в исследовании наибольшее снижение спектральной плотности α-ритма в условии кооперации, согласуется с представлениями о связи снижения α-ритма и процессов понимания намерений другого человека.

Ключевые слова: ЭЭГ, θ-ритм, α-ритм, конкуренция, кооперация, социальные взаимодействия.

DOI: 10.31857/S0131164624020038, **EDN:** VIODDM

Значительная часть нашей жизни проходит в социальных взаимодействиях. В повседневной жизни взаимодействие с другими людьми в зависимости от мотивационных целей может быть кооперативным или конкурентным. Сотрудничество и конкуренция — два основных способа межличностного взаимодействия, включающие наблюдение за чужими и своими действиями и выбор соответствующей стратегии поведения [1]. Сотрудничество и конкуренция включают различные социальные и когнитивные аспекты. Так, например, в зависимости от типа взаимодействия, люди могут способствовать, либо препятствовать достижению цели [2].

фМРТ-исследование процессов кооперации и конкуренции выявили различия в активности ряда структур головного мозга, среди которых были медиальная префронтальная и теменная области коры, задняя поясная извилина и инсула. Согласно предположению авторов выявленные эффекты могут быть связаны с более высокой когнитивной нагрузкой и уровнем возбуждения [1].

Большинство исследований кооперативных и конкурентных взаимодействий были проведены с использованием метода гиперсканинга, позволящего оценить синхронизацию мозговой деятельности во время взаимодействия людей. В большинстве таких исследований были обнаружены особенности синхронности осцилляций θ- и α-частотных диапазонов вовремя кооперативных и/или конкурентных взаимодействий [3–5].

В ЭЭГ-исследовании было показано, что во время кооперативного взаимодействия людей в задании, требующем повышенного внимания, наблюдалось увеличение θ-ритма в лобных областях и снижение α-ритма в теменных областях [6]. Результаты нейровизуализационных иссле-

дований методом гиперсканнинга не позволяют полностью понять природу социальных межличностных кооперативных и конкурентных взаимодействий. Дополняющую информацию об этих процессах можно получить, исследуя особенности и локализацию ритмов ЭЭГ, сопровождающих конкурентные и кооперативные взаимодействия, и сравнивая их между собой и с индивидуальным выполнением без взаимодействия.

В настоящем исследовании следует обратить внимание на изучение особенностей и определение локализации источников ритмов ЭЭГ, сопровождающих разные виды социального взаимодействия (кооперация и конкуренция) с другим человеком, а также при индивидуальном выполнении задания без взаимодействия.

Конкурентные и кооперативные взаимодействия между людьми довольно сложно смоделировать в лабораторных условиях. В качестве экспериментального задания была создана компьютерная игра на построение геометрических фигур в трех разных видах. В игре “кооперация” участникам исследования необходимо было построить совместную фигуру, ставя блок каждого игрока в одно и то же место, в этом случае блок оставался в строящейся фигуре, если участники ставили блок в разные места, то блок исчезал. В игре “конкуренция” игроки соревновались, кто быстрее поставит блок в строящуюся фигуру и только у игрока, который был первым — блок вставал в фигуру, у того, кто был медленнее — блок исчезал. Третий вид игры – “индивидуальный”, во время которого игроки строили фигуры без взаимодействия с другим игроком. Игра была создана на основе экспериментального задания, описанного в работе [1].

Кооперация обычно определяется как совместная работа людей для достижения общей цели, тогда как конкуренция предполагает попытку одного человека превзойти другого. Предполагается, что важным для кооперации является понимание поведения партнера, что способствует повышению эффективности в достижении общей цели, тогда как для конкуренции высокий уровень мотивации может положительно повлиять на результат, также конкуренция может сопровождаться негативными эмоциональными реакциями в случае проигрыша [7, 8]. Можно предположить, что ключевым для сотрудничества в контексте игры построения совместной фигуры будут процессы понимания намерений партнера по взаимодействию. Тогда для того чтобы быть первым в соревновании игроку необходимо превзойти соперника в скорости и точности построения фигуры, поэтому можно предположить, что для режима конкуренции будут ключевыми процессы сфокусированного внимания и когнитивного контроля.

Согласно данным литературы о том, что θ- и α-ритмы включены в процессы внимания и когнитивного контроля [9], а также, основываясь на данных об участии α-ритма в распознании намерений других людей [10–12], можно предполагать, что в результате сравнения спектральной плотности ритмов ЭЭГ, сопровождающих разные виды игр, различия могут быть обнаружены в θ- и α-частотных диапазонах.

В исследованиях была многократно показана связь увеличения медиального фронтального θ-ритма при выполнении сложных заданий, требующих повышенного внимания и когнитивного контроля [13–15]. Возможно, что увеличение спектральной плотности θ-ритма будет наиболее выражено в режиме конкуренции. А также, что увеличение спектральной плотности θ-ритма может быть обнаружено в передней поясной коре, т.к. эта структура мозга считается основным генератором медиального фронтального θ-ритма, связанного с процессами внимания и когнитивного контроля [16].

Согласно данным исследований степень снижения α-ритма, может быть связана с активностью зеркальных нейронов, которые участвуют в процессах понимания действий и намерений других людей [10, 17, 18]. В исследовании *L.M. Oberman et al.* [11] было обнаружено, что α-ритм в наибольшей степени снижается в задании с взаимодействием во время просмотра интерактивных видеороликов, также α-ритм значительно снижался при просмотре видеофрагментов с взаимодействием людей, тогда как снижение α-ритма при просмотре видеороликов, не содержащих взаимодействия, было минимально выражено. Предполагается, что снижение α-ритма связано с процессами понимания намерений других людей и может быть рассмотрено в качестве показателя, отражающего степень включения в социальные взаимодействия [11]. Можно предполагать, что в текущем исследовании наибольшее снижение спектральной плотности α-ритма будет выявлено во время построения совместной фигуры, когда необходимо догадываться о намерении партнера о том куда он собирается поставить блок, тогда как наименьшее снижение спектральной плотности α-ритма будет выявлено при индивидуальном выполнении задания, в котором отсутствует взаимодействие с другим игроком.

МЕТОДИКА

Выборка состояла из 42 добровольцев (24 женщины) в возрасте от 18 до 47 лет (среднее = 24.1, стандартное отклонение = 7.7). Участники исследования были правшами с нормальным, или скорректированным до нормы зрением, не имели на момент обследования выраженных

психиатрических или неврологических заболеваний и не употребляли психоактивных веществ. Большинство участников исследования были студентами ВУЗа и были знакомы друг с другом. Участники в парах были одного пола и приблизительно одного возраста. Исследование было проведено двумя способами. У 23-х участников из выборки парой был участник, который находился в другом здании, где у него регистрировали сочетанную запись фМРТ и ЭЭГ. Перед началом эксперимента участникам была дана возможность увидеть друг друга по видеосвязи в течение небольшого отрезка времени. У остальных 19 чел. из выборки парой был участник, который находился в том же помещении, и у него также производилась запись ЭЭГ. Участники были отделены ширмой и не видели друг друга во время выполнения задания. В настоящей статье для анализа были использованы только те записи ЭЭГ, которые были получены с использованием одного и того же ЭЭГ-оборудования. После исследования участники заполняли психологические опросники.

Экспериментальное задание. В качестве экспериментальной парадигмы мы использовали модификацию задания, описанного в статье [1]. Каждый участник исследования сыграл в 15 игр, по 5 игр каждого вида. Задачей испытуемого являлось построение изображения заданной фигуры на экране монитора. Игровое поле состояло из 100 клеток. Перед началом игры предъявляли инструкцию и изображение целевой фигуры из 20 клеток, форма которой варьировала и не повторялась в течение одного эксперимента. Каждая игра состояла из 20 ходов. В начале каждого хода в левой верхней части экрана появлялся блок, который нужно было передвинуть и “встроить” в нужное место на игровом поле. Для передвижения блока использовали два джойстика с двумя кнопками каждый.

Во время индивидуальной игры участнику исследования необходимо было составить из блоков изображение фигуры. Макет фигуры, которую нужно было воспроизвести, был показан в левой части экрана на протяжении всего задания.

Одна кнопка позволяла передвигать блок на одну позицию влево (левый джойстик), или вправо (правый джойстик), а вторая соответственно вверх или вниз. На передвижение блока в каждом эпизоде выделялось 5 с. Если за это время испытуемый не успевал довести блок до предполагаемого места, он фиксировался там, где в данный момент оказался.

Во время кооперации участникам исследования совместно с напарником необходимо было составить изображение фигуры. Предъявляли следующую инструкцию: “Ваша задача составить из блоков СОВМЕСТНО С НАПАРНИКОМ изображение одной из фигур. Макет фигуры, которую нужно воспроизвести, будет показан в левой части экрана на протяжении всего задания. При каждом ходе Вы и Ваш напарник должны поставить блоки в одну и ту же клетку. Совместные баллы будут начисляться за количество правильно поставленных блоков”.

Во время соперничества участники исследования соревновались друг с другом. Инструкция к этому виду игры была следующей: “У Вас и Вашего соперника одна и та же задача — составить из блоков изображение фигуры. В левой части экрана показан макет фигуры, которую нужно воспроизвести. При каждом ходе Вы СОРЕВНУЕТЕСЬ с соперником, кто быстрее сможет встроить блок в нужное место. Ваш блок имеет красный цвет, у Вашего соперника блок синего цвета. Если Вы БЫСТРЕЕ поставите блок в выбранное место, то через некоторое время он станет белым и Вам будет доступна конкуренция за новый блок. Тому, кто не успел поставить блок в нужное место, баллы не начисляются. ”. Экспериментальное задание всегда начиналось с индивидуальной игры, т.е. с более простого задания, в котором участник исследования спокойно мог освоить особенности построения фигуры. Оставшиеся игры предъявляли в случайном порядке.

Анализ ЭЭГ-данных. ЭЭГ во время компьютерной игры на построение фигуры была записана с помощью установки *Brain Products* (Германия) с использованием стандартной шапочки с 127 активными электродами, расположенными по системе 10–5, при частоте оцифровки 1000 Гц. Сопротивление под электродом устанавливали ниже 5 Ком, полоса пропускания — от 0.1 до 100 Гц. В качестве референта был использован *Cz* электрод. Индивидуальная позиция каждого электрода была определена с помощью дигитайзера *FASTRAK* (*Polhemus*, США). Артефакты были удалены с помощью анализа независимых компонент в программе *EEGlab* [19], и данные были приведены к усредненному референту. Анализ сравнений спектральной плотности между разными видами игр (“кооперация”, “конкуренция” и “индивидуальная игра”) на уровне источников был выполнен в программе *eLoreta*.

Отрезок записи ЭЭГ с частотой дискретизации 1000 Гц длительностью 3000 мс после появления блока был использован для расчета спектральной плотности источников в программе *eLoreta* [20].

Статистическая значимость результатов сравнения игр разных видов была оценена с использованием *t*-статистики для связанных измерений (*paired groups*), с применением метода рандомизации статистического непараметрического картирования (*statistical nonparametric mapping*, *SnPM*), который включает в себя поправку на множе-

Таблица 1. Результаты статистических сравнений

Сравнение	Частотный диапазон	Размер кластера	*T*-критерий	Статическая значимость
Конкуренция > Кооперация	θ (4–7 Гц)	295	4.32	$p < 0.01$
	α (8–12 Гц)	18	3.86	$p < 0.05$
Конкуренция > Индивидуальный	θ (4–7 Гц)	–	2.75	*n.s.*
Конкуренция < Индивидуальный	α (8–12 Гц)	81	–4.14	$p < 0.05$
Кооперация < Индивидуальный	θ (4–7 Гц)	86	–4.19	$p < 0.05$
	α (8–12 Гц)	71	–4.10	$p < 0.05$

ственные сравнения. Метод рандомизации *SnPM* в *eLoreta* основан на подходе бутстреппинга и производится путем множественных непараметрических пермутационных сравнений. Для коррекции множественных сравнений использовали 5000 рандомизаций. Дополнительную поправку на множественные сравнения (3 типа сравнений × 2 ритма) не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В каждой игре рассчитывался показатель завершенности фигуры (отношение количества “правильно” поставленных блоков к общему числу блоков). Для индивидуального режима среднее показателя завершенности фигуры было равно 0.87, стандартное отклонение (СО) = 0.11, для кооперации среднее составило 0.65, СО = 0.16, для конкуренции среднее — 0.48, СО = 0.16.

Сравнение зависимых наблюдений (“конкуренция” *vs* “кооперация”; “кооперация” *vs* “индивидуальное выполнение”; “конкуренция” *vs* “индивидуальное выполнение”) с использованием 5000 рандомизаций в программе *eLoreta* выявило следующие статистически значимые результаты. Результаты статистических сравнений плотности источников тока θ (4–7 Гц)- и α (8–12 Гц)-частотных диапазонов в разных видах игры, даны в табл. 1.

Так, во время конкуренции спектральная плотность θ-ритма была выше, чем в условиях кооперации и этот эффект был наиболее выражен в передней поясной коре (область Бродмана 32) и медиальной префронтальной коре (область Бродмана 9) (рис. 1).

Бóльшая плотность источников тока была обнаружена в условии конкуренции по сравнению с кооперацией.

Во время кооперации спектральная плотность ЭЭГ θ-диапазоне была меньше, чем при индивидуальном выполнении задания и этот эффект был наиболее выражен в медиальной префронтальной коре (область Бродмана 9) и передней поясной коре (область Бродмана 32) (рис. 2).

Сравнение θ-спектральной плотности во время конкуренции и при индивидуальном выполнении не выявило статистически значимых различий.

Во время конкуренции спектральная плотность α-частотного диапазона была меньше по сравнению с индивидуальным выполнением в теменных и затылочных областях коры (максимальный эффект был обнаружен в предклинье, область Бродмана 7) (рис. 3).

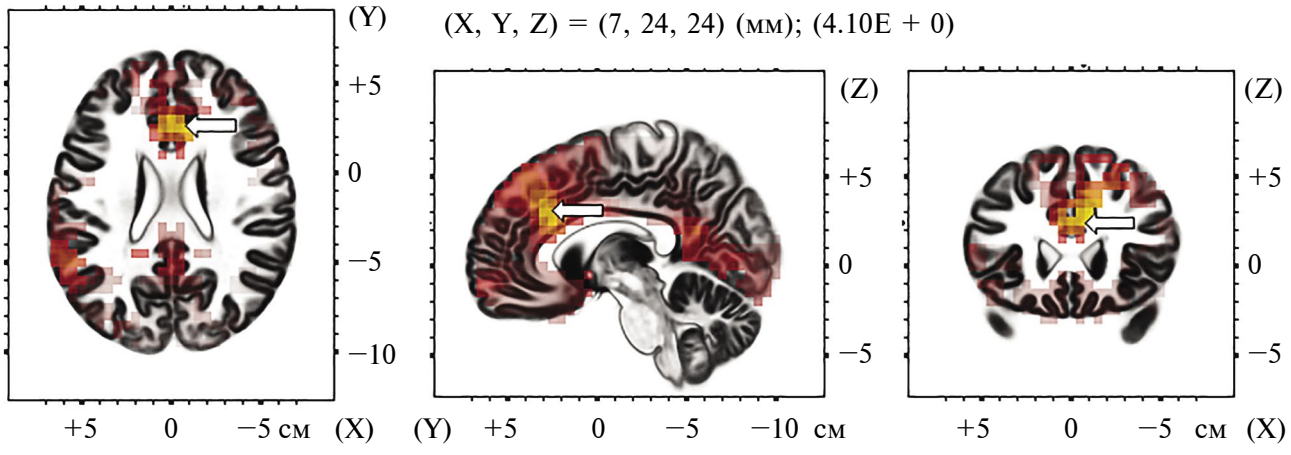


Рис. 1. Сравнение источников θ-ритма условий конкуренции и кооперации.

Во время кооперации в α-диапазоне была меньше спектральная плотность по сравнению с индивидуальным выполнением в теменных и затылочных областях коры (максимальный эффект был обнаружен в предклинье, область Бродмана 19) (рис. 4).

Меньшая плотность источников тока была обнаружена в условии кооперации по сравнению с индивидуальным выполнением.

Во время конкуренции в α-диапазоне была больше спектральная плотность по сравнению с кооперацией в затылочных областях коры (максимальный эффект был обнаружен в левой зрительной коре, области Бродмана 18) (рис. 5).

Таким образом, как видно из рис. 3–5 спектральная плотность в α-частотном диапазоне была наибольшей для индивидуального выполнения и наименьшей для кооперации, локализация таких эффектов охватывала зрительные области коры головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наша гипотеза, высказанная ранее, подтвердилась — различия в спектральной плотности между разными видами игры были обнаружены в θ- и α-диапазонах.

Ранее в исследованиях был обнаружен эффект увеличения α-ритма при снижении когнитивной нагрузки и существовала точка зрения об α-ритме как о ритме холостого хода. В дальнейших исследованиях было обнаружено, что увеличение α-спектральной мощности может отражать процессы тормозного контроля (*top-down* регуляцию), тогда как снижение α-спектральной мощности может отражать сложность задачи и увеличение

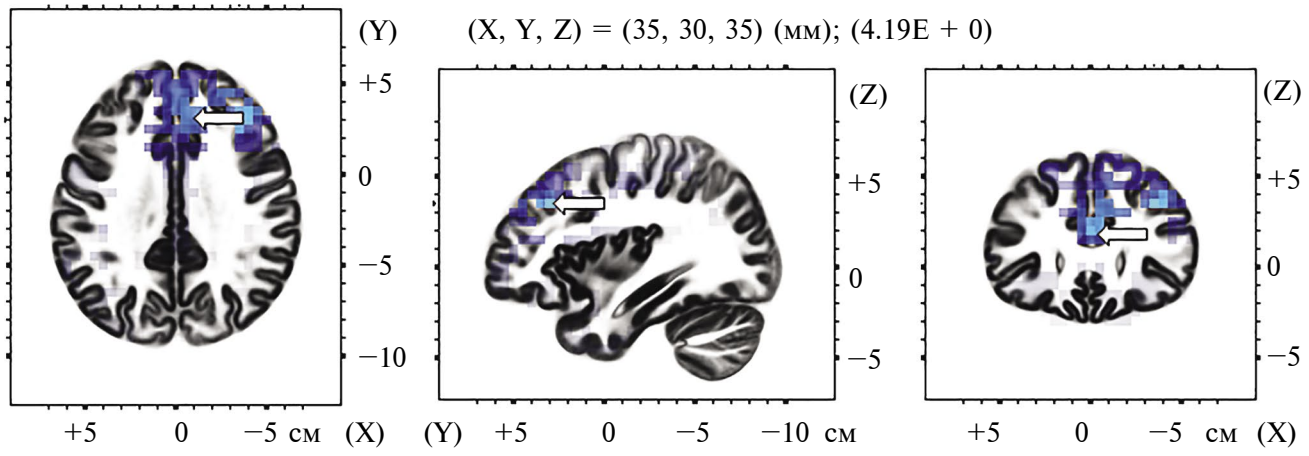


Рис. 2. Результат сравнения источников θ-ритма в условиях кооперации и индивидуального выполнения.

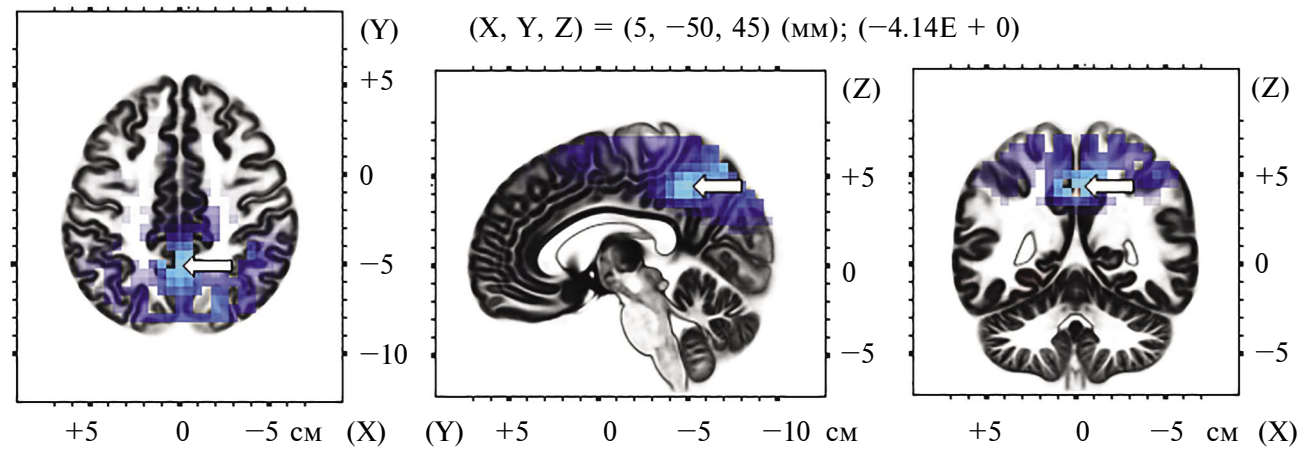


Рис. 3. Сравнение источников α-ритма во время конкуренции по сравнению с индивидуальным выполнением. Меньшая плотность источников тока была обнаружена в условии конкуренции по сравнению с индивидуальным выполнением.

когнитивной нагрузки, т.е. количество когнитивных ресурсов, задействованных при выполнении задачи [9].

В нашем исследовании было обнаружено, что во время конкуренции спектральная плотность α-ритма была ниже по сравнению с индивидуальным выполнением. Снижение спектральной плотности α-частотного диапазона было наиболее выражено во время сотрудничества по сравнению с другими видами игры.

В исследованиях было показано, что снижение α-ритма может быть связано с процессами понимания намерений других людей [10, 17, 21, 22]. Так, результаты нашего исследования согласуются с исследованием *L.M. Oberman et al.* [11], согласно которому степень снижения α-осцилляций может быть использована в качестве индикатора, показывающего степень включения в социальные взаимодействия.

Выявленное в исследовании наибольшее снижение спектральной плотности α-ритма во время кооперации с партнером, охватывало области зрительной коры мозга, что согласуется с исследованием *A. Perry*, *N.F. Trojeb* и *S. Bentin* [12], в котором большее снижение α-ритма в затылочной коре было обнаружено при выполнении задания на определение намерений и эмоций.

Можно предположить, что согласно данным о связи степени снижения α-ритма и количества когнитивных ресурсов, задействованных для выполнения экспериментального задания [23, 24], выявленное в исследовании более выраженное снижение спектральной плотности α-ритма в зрительных областях коры во время сотрудничества, может быть связано с тем, что участникам

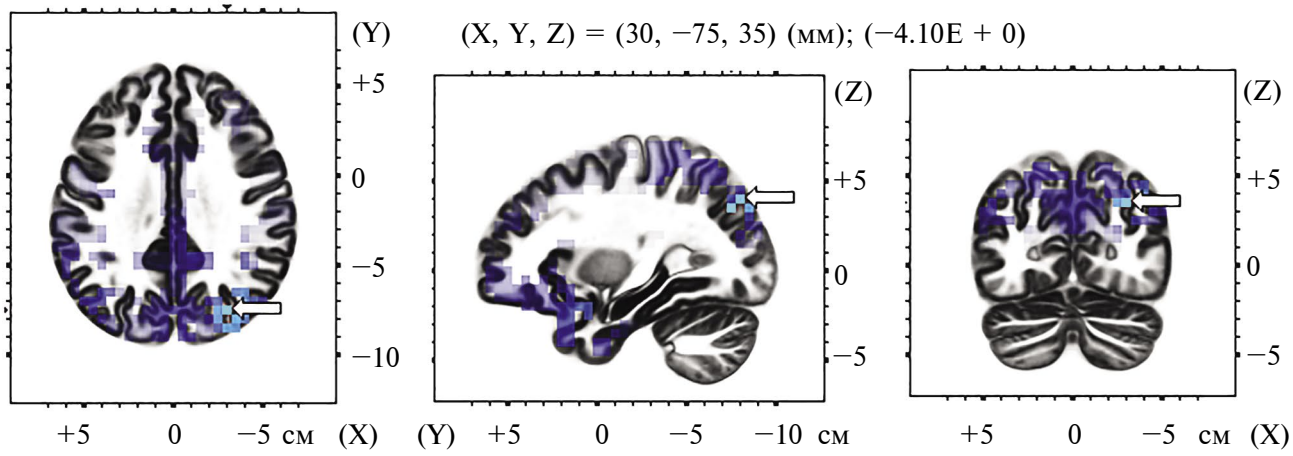


Рис. 4. Сравнение источников α-ритма во время кооперации по сравнению с индивидуальным выполнением.

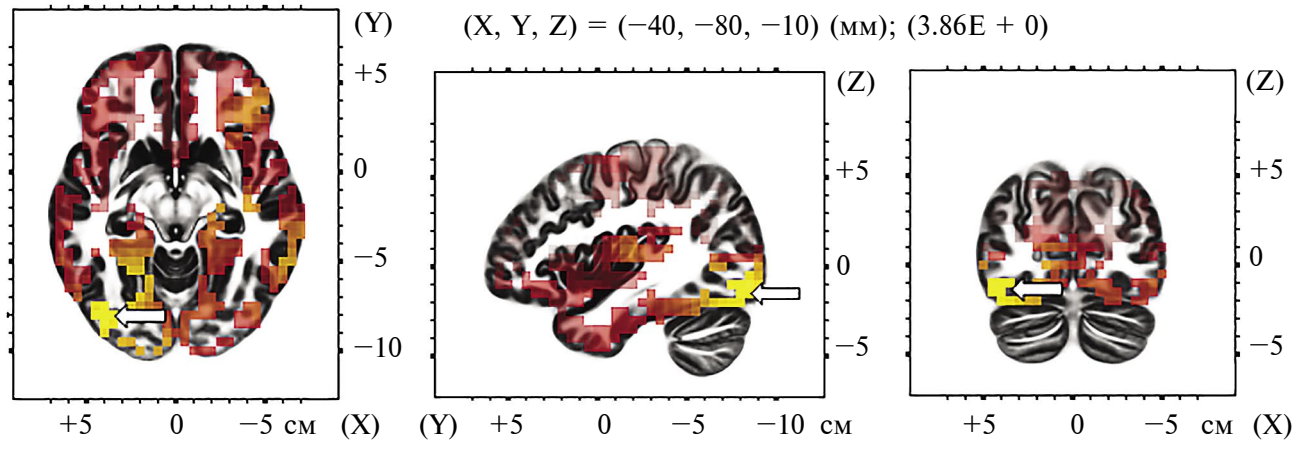


Рис. 5. Сравнение источников α-ритма в условиях конкуренции и кооперации.
Бóльшая плотность источников тока была обнаружена в условии конкуренции по сравнению с кооперацией.

кооперации для построения совместной фигуры требуется большее включение зрительно-пространственного внимания во время наблюдения за действиями, анализ которых необходим для предугадывания действий и понимания намерений партнера. Также, во время конкуренции участники могут отслеживать выполнение задания "соперником", например, для коррекции или выбора более выигрышной стратегии и, вероятно, это отражается в большем снижении спектральной плотности α-ритма в теменных и затылочных областях коры в режиме конкуренции по сравнению с индивидуальным выполнением.

В результате исследования была обнаружена бóльшая спектральная плотность θ-ритма в условии соперничества, чем в условиях кооперации, и этот эффект был локализован в передней поясной коре. Согласно *M. Balconi*, *D. Crivelli* и *M.E. Vanutelli* [2], во время конкуренции поведение другого участника взаимодействия более непредсказуемо, чем во время кооперации и может сопровождаться более высокой когнитивной нагрузкой. Как известно, увеличение θ-спектральной мощности, в особенности, медиального фронтального θ-ритма связано со сфокусированным вниманием и когнитивными усилиями [13–15]. В режиме конкуренции необходимы сфокусированное внимание и концентрация на появлении "блока", а также высокая скорость действий, для того чтобы первым встроить "блок" в запланированное место. Можно предположить, что большее увеличение медиального θ-ритма в процессе конкуренции, по сравнению с другими видами игры, связано с тем, что участникам исследования необходимо привлечь больше ресурсов сфокусированного внимания и когнитивного контроля для того чтобы выиграть соревнование.

Выявленный результат увеличенной спектральной плотности θ-частотного диапазона в передней поясной коре (ППК) сочетается с известными фактами участия ППК в процессах внимания, мотивации [25], социальных [26] и основанных на награде процессах [27]. Так, в процессе игры в карты активность ППК была связана с мониторингом действий, сделанных другим игроком [27]. Согласно *M.A. Apps* и *J. Sallet* [28], нейроны ППК в большей степени участвуют в кодировании информации о последствиях действий других людей, чем о последствиях собственных действий или решений. Также, результаты нашего исследования согласуются с результатами фМРТ-исследования процессов конкуренции и кооперации, выполненного *J. Decety et al.*, в котором было обнаружено увеличение активности передней поясной коры в процессе конкуренции [1].

Интересно, что спектральная плотность θ-ритма в условии конкуренции по сравнению с индивидуальным выполнением была больше, но не достигала уровня статистически значимых различий. Можно предположить, что помимо процессов внимания вклад в различия, выявленные в θ-диапазоне, могут вносить и другие факторы. Статистически значимые различия в θ-частотном диапазоне, помимо выявленных различий при сравнении условий кооперации и конкуренции, также были обнаружены при сравнении кооперации с индивидуальным выполнением. В нашем исследовании была обнаружена наименьшая спектральная плотность θ-ритма во время сотрудничества в структурах мозга, охватывающих медиальную префронтальную кору, по сравнению с другими видами игры. Известно, что медиальная префронтальная кора является передним узлом дефолт системы мозга (ДСМ) и эта система участвует в процессах социальных взаимодействий и процессах, связанных с самосознанием [29, 30]. Согласно исследованию *R. Scheeringa et al.* [31], θ-ритм в медиальных фронтальных отделах мозга отрицательно коррелировал с уровнем потребления кислорода согласно показателю фМРТ-сигнала в структурах ДСМ. Можно предположить, что значимый вклад в снижение спектральной плотности θ-ритма может вносить активность ДСМ, которая, вероятно, будет в большей степени включена во время сотрудничества с партнером по сравнению с другими видами игры. Таким образом, выявленная в нашем исследовании сниженная плотность источников θ-ритма в медиальной префронтальной коре во время кооперации, по сравнению с индивидуальным выполнением и конкуренцией, может быть связана с активностью ДСМ в процессе взаимодействия с партнером при построении совместной фигуры.

Ограничения исследования. Определенный вклад в выявленные результаты исследования могут вносить различия в структуре видов экспериментального задания. Во время кооперации и конкуренции наличие второго игрока обеспечивает контекст социальных взаимодействий, и оба вида игры дают возможность отслеживать действия другого игрока и корректировать собственные действия. В тоже время кооперация и конкуренция различаются не только типом взаимодействия, но и сутью, сложностью задания. Так, в отличие от других видов игры для успешной кооперации участникам необходимо было отслеживать передвижения блока, сделанные партнером по взаимодействию и догадаться о намерении партнера, куда он собирается поставить блок. Такие процессы могут вызвать бóльшее включение зрительного внимания и внести вклад в последующее, более выраженное снижение α-ритма в затылочных областях коры. Во время конкуренции участникам необходимо было быстрее поставить блок в "выгодное" место и, вероятно, наблюдение за действиями соперника и определение его намерений не будут играть в этом виде

взаимодействия ключевую роль, а на первый план выйдут процессы, связанные со сфокусированным вниманием и когнитивным контролем, что проявилось в большей спектральной плотности источников θ-ритма. Можно предположить, что дополнительный вклад в снижение спектральной плотности θ-ритма во время сотрудничества может вносить активность ДСМ, которая, возможно, в большей степени вовлечена во время кооперативного взаимодействия по сравнению с конкурентным взаимодействием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленное в кооперативной игре наиболее выраженное снижение плотности α-ритма в зрительных областях коры может быть связано с процессами понимания действий и намерений партнера во время построения совместной фигуры. Наиболее выраженное во время конкуренции увеличение спектральной плотности θ-ритма во фронтально-центральных областях коры может быть связано с фокусировкой внимания и когнитивным контролем участника, которые необходимы для победы в соревновании.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 22-15-00142).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск), протокол № 3-О от 18.03.2021 г.

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

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н.В. Дмитриенко за помощь в сборе данных исследования.

Вклад авторов в публикацию. Концепция и методология — Г.Г. Князев; разработка программного обеспечения — П.Д. Рудыч, Е.А. Заварзин, А.Е. Сапрыгин; проведение исследования — А.Н. Савостьянов, С.С. Таможников, А.В. Бочаров; анализ данных — А.В. Бочаров, А.Е. Сапрыгин, А.Н. Савостьянов, С.С. Таможников, Е.А. Меркулова; написание и редактирование статьи — А.В. Бочаров, А.Н. Савостьянов, Г.Г. Князев. Все авторы прочитали и согласились с поданной версией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Decety J., Jackson P.L., Sommerville J.A. et al.* The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation // Neuroimage. 2004. V. 23. № 2. P. 744.
2. *Balconi M., Crivelli D., Vanutelli M.E.* Why to cooperate is better than to compete: brain and personality components // BMC Neurosci. 2017. V. 18. № 1. P. 68.
3. *Шемякина Н.В., Нагорнова Ж.В.* Нейрофизиологические характеристики соревнования в навыках и кооперации при выполнении творческих задач — обзор исследований с использованием технологии гиперсканнинга // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 1. С. 104.
4. *Balconi M., Vanutelli M.E.* Cooperation and competition with hyperscanning methods: review and future application to emotion domain // Front. Comput. Neurosci. 2017. V. 11. P. 86.
5. *Liu D., Liu S., Liu X. et al.* Interactive brain activity: review and progress on EEG-based hyperscanning in social interactions // Front. Psychol. 2018. V. 9. P. 1862.
6. *Astolfi L., Toppi J., Borghini G. et al.* Study of the functional hyperconnectivity between couples of pilots during flight simulation: an EEG hyperscanning study // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2011. V. 2011. P. 2338.
7. *Ring C., Kavussanu M., Cooke A.* Effects of cooperation and competition on performance, emotion, and effort: goal and means interdependence // J. Sport Exerc. Psychol. 2022. V. 44. № 2. P. 86.
8. *Tauer J.M., Harackiewicz J.M.* The effects of cooperation and competition on intrinsic motivation and performance // J. Pers. Soc. Psychol. 2004. V. 86. № 6. P. 849.
9. *Knyazev G.G.* Motivation emotion and their inhibitory control mirrored in brain oscillations // Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. V. 31. № 3. P. 377.
10. *Ciaramidaro A., Becchio C., Colle L. et al.* Do you mean me? Communicative intentions recruit the mirror and the mentalizing system // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2014. V. 9. № 7. P. 909.
11. *Oberman L.M., Pineda J.A., Ramachandran V.S.* The human mirror neuron system: a link between action observation and social skills // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2007. V. 2. № 1. P. 62.
12. *Perry A., Trojeb N.F., Bentin S.* Exploring motor system contributions to the perception of social information: evidence from EEG activity in the mu/alpha frequency range // Soc. Neurosci. 2010. V. 5. № 3. P. 272.
13. *Cavanagh J.F., Frank M.J.* Frontal theta as a mechanism for cognitive control // Trends Cogn. Sci. 2014. V. 18. № 8. P. 414.
14. *Cohen M.X.* A neural microcircuit for cognitive conflict detection and signaling // Trends Neurosci. 2014. V. 37. № 9. P. 480.

15. *Wascher E., Rasch B., Sänger J. et al.* Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue // Biol. Psychol. 2014. V. 96. P. 57.
16. *Magosso E., Ricci G., Ursino M.* Alpha and theta mechanisms operating in internal-external attention competition // J. Integr. Neurosci. 2021. V. 20. № 1. P. 1.
17. *Махин С.А.* Система "зеркальных нейронов": Актуальные достижения и перспективы ЭЭГ-исследований // Ученые записки Таврического федерального университета имени В.И. Вернадского. Серия "Биология, химия". 2012. Т. 25. № 1. С. 142.
18. *Столбков Ю.К., Герасименко Ю.П.* Когнитивная двигательная реабилитация: воображение и наблюдение моторных действий // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 1. С. 123.
19. *Delorme A., Makeig S.* EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single- trial EEG dynamics including independent component analysis // J. Neurosci. Methods. 2004. V. 134. № 1. P. 9.
20. *Pascual-Margui R.D.* Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA). Technical details // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2002. V. 24. Suppl D. P. 5.
21. *Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Сапрыгин А.Е., Меркулова Е.А., Таможников С.С., Прошина Е.А., Князев Г.Г.* Снижение альфа- и бета-осцилляций в процессе виртуального социального взаимодействия // Физиология человека. 2023. Т. 49. № 1. С. 42.
22. *Каримова Е.Д., Смольская Д.В., Нараткина А.А.* Активность зеркальной системы мозга у людей с депрессивным симптомокомплексом // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2023. Т. 73. № 2. С. 230.
23. *Gevins A., Smith M.E., McEvoy L., Yu D.* High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice // Cereb. Cortex. 1997. V. 7. № 4. P. 374.
24. *Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H.* Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles // Clin. Neurophysiol. 1999. V. 110. № 11. P. 1842.
25. *Tang W., Jbabdi S., Zhu Z. et al.* A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control // Elife. 2019. V. 8. P. e43761.
26. *Redcay E., Schilbach L.* Using second-person neuroscience to elucidate the mechanisms of social interaction // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. № 8. P. 495.
27. *Hill M.R., Boorman E.D., Fried I.* Observational learning computations in neurons of the human anterior cingulate cortex // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 12722.
28. *Apps M.A., Sallet J.* Social learning in the medial prefrontal cortex // Trends Cogn. Sci. 2017. V. 21. № 3. P. 151.
29. *Goldberg I.I., Harel M., Malach R.* When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing // Neuron. 2006. V. 50. № 2. P. 329.
30. *Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L., Raichle M.E.* Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001. V. 98. № 7. P. 4259.
31. *Scheeringa R., Bastiaansen M.C., Petersson K.M. et al.* Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state // Int. J. Psychophysiol. 2008. V. 67. № 3. P. 242.

REFERENCES

1. *Decety J., Jackson P.L., Sommerville J.A. et al.* The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation // Neuroimage. 2004. V. 23. № 2. P. 744.
2. *Balconi M., Crivelli D., Vanutelli M. E.* Why to cooperate is better than to compete: brain and personality components // BMC Neurosci. 2017. V. 18. № 1. P. 68.
3. *Shemyakina N.V., Nagornova Z.V.* Neurophysiological Characteristics of Competition in Skills and Cooperation in Creativity Task Performance: A Review of Hyperscanning Research // Human Physiology. 2021. V. 47. № 1. P. 87.
4. *Balconi M., Vanutelli M.E.* Cooperation and competition with hyperscanning methods: review and future application to emotion domain // Front. Comput. Neurosci. 2017. V. 11. P. 86.
5. *Liu D., Liu S., Liu X. et al.* Interactive brain activity: review and progress on EEG-based hyperscanning in social interactions // Front. Psychol. 2018. V. 9. P. 1862.
6. *Astolfi L., Toppi J., Borghini G. et al.* Study of the functional hyperconnectivity between couples of pilots during flight simulation: an EEG hyperscanning study // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2011. V. 2011. P. 2338.
7. *Ring C., Kavussanu M., Cooke A.* Effects of cooperation and competition on performance, emotion, and effort: goal and means interdependence // J. Sport Exerc. Psychol. 2022. V. 44. № 2. P. 86.
8. *Tauer J.M., Harackiewicz J.M.* The effects of cooperation and competition on intrinsic motivation and performance // J. Pers. Soc. Psychol. 2004. V. 86. № 6. P. 849.
9. *Knyazev G.G.* Motivation emotion and their inhibitory control mirrored in brain oscillations // Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. V. 31. № 3. P. 377.
10. *Ciaramidaro A., Becchio C., Colle L. et al.* Do you mean me? Communicative intentions recruit the mirror and the mentalizing system // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2014. V. 9. № 7. P. 909.
11. *Oberman L.M., Pineda J.A., Ramachandran V.S.* The human mirror neuron system: a link between action

observation and social skills // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2007. V. 2. № 1. P. 62.

12. *Perry A., Trojeb N.F., Bentin S.* Exploring motor system contributions to the perception of social information: evidence from EEG activity in the mu/alpha frequency range // Soc. Neurosci. 2010. V. 5. № 3. P. 272.
13. *Cavanagh J.F., Frank M.J.* Frontal theta as a mechanism for cognitive control // Trends Cogn. Sci. 2014. V. 18. № 8. P. 414.
14. *Cohen M.X.* A neural microcircuit for cognitive conflict detection and signaling // Trends Neurosci. 2014. V. 37. № 9. P. 480.
15. *Wascher E., Rasch B., Sänger J. et al.* Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue // Biol. Psychol. 2014. V. 96. P. 57.
16. *Magosso E., Ricci G., Ursino M.* Alpha and theta mechanisms operating in internal-external attention competition // J. Integr. Neurosci. 2021. V. 20. № 1. P. 1.
17. *Makhin S.A.* "Mirror neurons" system: current achievements and research trends in use of the EEG based methods // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry. 2012. V. 25. № 1. P. 142.
18. *Stolbkov Y.K., Gerasimenko Y.P.* Cognitive motor rehabilitation: imagination and observation of motor actions // Human Physiology. 2021. V. 47. № 1. P. 104.
19. *Delorme A., Makeig S.* EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single- trial EEG dynamics including independent component analysis // J. Neurosci. Methods. 2004. V. 134. № 1. P. 9.
20. *Pascual-Margui R.D.* Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA). Technical details // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2002. V. 24. Suppl D. P. 5.
21. *Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Saprygin A.E. et al.* Suppression of alpha and beta oscillations in the course of virtual social interactions // Human Physiology. 2023. V. 49. № 1. P. 35.
22. *Karimova E.D., Smolskaya D.V., Naratkina A.A.* Activity of the Mirror Neuron System in People with Depressive Symptomatology // Neurosci. Behav. Physiol. 2023. V. 53. № 7. P. 1202.
23. *Gevins A., Smith M.E., McEvoy L., Yu D.* High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice // Cereb. Cortex. 1997. V. 7. № 4. P. 374.
24. *Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H.* Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles // Clin. Neurophysiol. 1999. V. 110. № 11. P. 1842.
25. *Tang W., Jbabdi S., Zhu Z. et al.* A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control // Elife. 2019. V. 8. P. e43761.
26. *Redcay E., Schilbach L.* Using second-person neuroscience to elucidate the mechanisms of social interaction // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. № 8. P. 495.
27. *Hill M.R., Boorman E.D., Fried I.* Observational learning computations in neurons of the human anterior cingulate cortex // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 12722.
28. *Apps M.A., Sallet J.* Social learning in the medial prefrontal cortex // Trends Cogn. Sci. 2017. V. 21. № 3. P. 151.
29. *Goldberg I.I., Harel M., Malach R.* When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing // Neuron. 2006. V. 50. № 2. P. 329.
30. *Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L., Raichle M.E.* Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001. V. 98. № 7. P. 4259.
31. *Scheeringa R., Bastiaansen M.C., Petersson K.M. et al.* Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state // Int. J. Psychophysiol. 2008. V. 67. № 3. P. 242.

EEG-Correlates of Competition and Cooperation

A. V. Bocharov[a, b, *], A. N. Savostyanov[a, b], S. S. Tamozhnikov[a], P. D. Rudych[a, b], E. A. Zavarzin[a, b], A. E. Saprygin[a], E. A. Merkulova[a], G. G. Knyazev[a]

[a] *Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

[b] *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

**E-mail: bocharovav@neuronm.ru*

The aim was to investigate the peculiarities and localization of the current source density of α- and θ-frequency bands accompanying competition and cooperation with another player, as well as individual figure building in a computer game. The sample included forty-two volunteers (24 females) between the ages of 18 and 47. Analysis of differences in the current source density of 127 channel EEG under different game conditions was performed in the eLoreta program. During competition, the θ-current source density in the

anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex was greater than during cooperation. According to the literature on functional correlates of θ-rhythm, it can be suggested that the greater increase in medial frontal θ-rhythm detected during competition may be related to focused attention and cognitive control processes. The alpha current source density in the parietal and visual cortex areas during interactive game modes (cooperation and competition) was lower compared to the individual mode. During cooperation the α-current source density was lower compared to the competition mode. The greatest decrease of the α-current source density in the cooperation mode is consistent with idea of a relation between α-rhythm decrease and the processes of understanding the other person's intentions.

Keywords: EEG, θ-rhythm, α-rhythm, competition, cooperation, social interactions.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 43–56

УДК 612.821

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДВИЖУЩИХСЯ ЗВУКОВЫХ СТИМУЛОВ В УСЛОВИЯХ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ МАСКИРОВКИ

© 2024 г. Е. А. Петропавловская[1, *], Л. Б. Шестопалова[1], Д. А. Саликова[1]

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

**E-mail: petropavlovskaiae@infran.ru*

Поступила в редакцию 10.11.2023 г.
После доработки 07.12.2023 г.
Принята к публикации 08.12.2023 г.

Цель данной работы — исследование пространственной маскировки шумовых сигналов в парадигме отсроченного движения. Пространственные эффекты создавали за счет межушных различий по интенсивности (ΔI). Неподвижные маскеры располагались латерально или по средней линии головы, тестовые сигналы двигались от средней линии головы к ушам или в обратном направлении с разными скоростями. Показателем маскировки являлось смещение воспринимаемого азимутального положения начальных и конечных точек траекторий движения сигналов при действии маскера, по сравнению с предъявлением тех же сигналов в тишине. Воспринимаемые траектории всех тестовых сигналов смещались в противоположном от маскера направлении. Эффект маскировки проявлялся сильнее всего в ближайшей к маскерам области пространства, и был сильнее выражен при движении сигнала к маскеру, чем при движении от маскера. Перцептивный сдвиг конечных точек был выражен сильнее, чем начальных. Скорость движения стимула и сторона предъявления маскера (слева или справа) не оказывали влияния на величину эффекта.

Ключевые слова: пространственный слух, локализация, маскировка, отсроченное движение.

DOI: 10.31857/S0131164624020043, EDN: VIHIUT

Бинауральная слуховая система обеспечивает ориентацию человека в сложной звуковой среде, осуществляя непрерывный анализ звуков, одновременно приходящих от разных источников. Если восприятие одного сигнала ухудшается в присутствии других, то такое ухудшение восприятия называют маскировкой. Явление пространственной маскировки сочетает два вида процессов: энергетическую и информационную маскировку [1]. Под энергетической маскировкой подразумевают процессы, происходящие в периферической слуховой системе. Маскирующий источник звука создает паттерн возбуждения в улитке внутреннего уха, который подавляет реакцию на тестовый сигнал, в результате чего тестовый сигнал не получает адекватного отражения уже на уровне слухового нерва [2]. Когда сигнал и маскер разнесены в пространстве, присутствует монауральный эффект освобождения от маскировки, при котором отношение сигнал-шум улучшается на одном ухе благодаря ослаблению влияния маскера за счет “тени головы” слушателя, особенно в области частот выше 1.5 Гц [3]. Напротив, информационная маскировка не может быть сведена к периферическим процессам. В пространственном слухе она определяется способностью слуховой системы использовать бинауральные признаки (межушные различия) сигнала и маскера. Пространственное разнесение сигнала и маскера представляет собой эффективный способ противостоять информационной маскировке [1].

Пространственное (бинауральное) освобождение от маскировки неподвижных сигналов изучено достаточно подробно [1, 4–6]. Эквивалентные англоязычные термины — *binaural masking level difference* (*BMLD*) и *spatial release from masking* (*SRM*). При дихотической стимуляции бинауральное освобождение от маскировки проявляется как снижение уровня маскировки сигнала при увеличении расхождения между маскером и сигналом по величине межушных различий (по времени (ΔT), фазе (ΔP) или интенсивности (ΔI)). В условиях свободного звукового поля этому соответствует снижение уровня маскировки по мере увеличения углового расстояния между источниками маскирующего и тестового сигналов. В целом, в любой экспериментальной парадигме остается неизменным основное свойство пространственной маскировки, а именно —

ее усиление по мере пространственного сближения маскера и сигнала.

Сведения относительно маскировки движущихся стимулов диотическим маскером довольно фрагментарны. Исследована зависимость уровня маскировки от того, в какой части тестового стимула величина ΔT или ΔI была минимальной. Наиболее сильной маскировке были подвержены сигналы с $\Delta T = 0$ (совпадающие с маскером) в начале, тогда как для сигналов с ΔI уровень маскировки не зависел от частотно-временного взвешивания бинауральной информации [7]. Было показано, что движение звукового стимула приводит к улучшению его восприятия по сравнению с неподвижным сигналом, расположенным в его начальной точке [5, 8]. С другой стороны, есть свидетельства, что движение тестового стимула является более слабым признаком по сравнению с пространственным разнесением маскера и неподвижного сигнала: движение не способствовало разделению конкурирующих звуковых потоков [9] и не усиливало пространственное освобождение от маскировки [10].

В литературе очень мало данных о проявлениях маскировки в задачах локализации, т.е. при оценке изменений воспринимаемого положения тестового сигнала под действием маскера, и в основном такие эксперименты проводились в свободном звуковом поле [11, 12]. Условия эксперимента и задача, выполняемая испытуемым, сильно влияют на проявления маскировки, поэтому изучение действия маскеров на движущиеся сигналы посредством локализационных задач остается весьма актуальным.

В последние десятилетия появились немногочисленные психофизические исследования на основе парадигмы отсроченного движения, предполагающей разнесение во времени момента включения стимула и момента начала движения. Стимул с отсроченным движением состоит из неподвижного фрагмента длительностью не менее 500 мс, за которым без паузы следует участок движения. В конце стимула также может быть добавлен неподвижный участок. Исходно такой способ стимуляции начал применяться в электрофизиологии, поскольку он позволял получать вызванные потенциалы на начало движения (*motion-onset response*, *MOR*) как на отдельное слуховое событие, без перекрывания с вызванными ответами на включение сигнала [13, 14]. С перцептивной точки зрения, звуковые стимулы с отсроченным движением воспринимаются как один непрерывный звуковой образ, изменяющий свое положение в пространстве. Восприятие стимулов с отсроченным началом движения ранее изучалось путем измерения времени реакции в задаче обнаружения движения и в задаче определения направления движения. Доказано наличие корреляции между временем реакции и параметрами *MOR* [15–17], определена зависимость минимально различимого угла движения от скорости [18].

Цель настоящего исследования — получить новые данные относительно воспринимаемых траекторий движения стимулов с разными скоростями в парадигме отсроченного движения, в тишине и при действии неподвижных маскеров различной локализации. Показателем маскировки начальных и конечных точек (НТ и КТ) траекторий будет служить смещение воспринимаемого азимутального положения при действии маскера, относительно положения в тишине. Будет исследовано влияние параметров движения тестового стимула (скорости и направления) на степень маскировки, а также будет определено, какие участки траекторий движения в большей степени подвержены маскировке — начальные или конечные, ближние или дальние от маскера.

МЕТОДИКА

Условия эксперимента и испытуемые. В экспериментах принимали участие 18 праворуких испытуемых в возрасте от 18 до 45 лет с нормальным слухом (по данным тональной аудиометрии) и без истории неврологических заболеваний (по отчетам испытуемых). Группа включала 6 мужчин и 12 женщин, средний возраст 27.8 ± 1.4 лет; 13 слушателей были наивными, а 5 имели опыт участия в слуховых экспериментах. Во время экспериментов испытуемые располагались в кресле внутри экранированной звукоизолированной камеры, и им дихотическим способом предъявляли звуковые сигналы.

Стимулы. Подробное описание синтеза сигналов изложено в наших предыдущих работах [19, 20]. Исходными сигналами служили два отрезка белого шума, синтезированные с частотой дискретизации 96 кГц и фильтрованные в полосе 200–10000 Гц. Шумовые посылки, использованные для создания тестового и маскирующего стимулов (сигнала и маскера соответственно), были синтезированы независимо, что обеспечивало отсутствие корреляции между ними. Сигналы преобразовывали в аналоговую форму при помощи многоканальной аудиоплаты *Gina*24 (*Echo Audio*, США) и предъявляли дихотически с помощью звукоизлучателей *Etymotic ER*-2 (*Etymotic Research Inc.*, США).

Пространственное положение всех стимулов задавалось величиной межушных различий по интенсивности (ΔIс сигнала и ΔIм маскера). В эксперименте использовали три типа маскеров с ΔIм = –10, 0 и +10 дБ. Эти стимулы вызывали ощущение неподвижного звукового образа, расположенного вблизи левого уха, около средней линии головы или у правого уха, и далее обо-

значены как левый, центральный и правый соответственно. Длительность маскера составляла 9070 мс (рис. 1). Фронты длительностью 10 мс, сглаженные косинусоидальной функцией, были наложены в начале и в конце маскера, а также в начале и в конце каждого из тестовых сигналов. Длительность стимулов здесь и далее приводится без учета фронтов.

Тестовые сигналы состояли из трех фрагментов, следующих друг за другом без паузы: начального участка длительностью 1000 мс с постоянной величиной ΔIс, равной 0 или ±10 дБ; участка движения длительностью 200 или 400 мс с линейным изменением ΔIс (от 0 до ±10 дБ или от ±10 до 0 дБ); конечного участка длительностью 800 или 600 мс соответственно, с постоянной конечной величиной ΔIс, равной ±10 или 0 дБ. Полная длительность тестового сигнала составляла 2000 мс. Данные стимулы вызывали сначала ощущение неподвижного звукового образа по средней линии головы, а затем его плавного движения влево или вправо от средней линии головы, либо сначала ощущение неподвижного звукового образа около одного из ушей, а затем его движения к центру. Расчетные угловые скорости движения стимулов на втором участке, вычисленные на основе соотношения “10 дБ = 90 град”, составили 450 град/с (быстрый) и 225 град/с (медленный) для длительностей участка движения 200 или 400 мс соответственно (рис. 1).

Объективное (т.е. задаваемое стимуляцией) угловое расстояние между сигналом и маскером определялось абсолютной величиной разности ΔIс — ΔIм. В дальнейшем мы использовали обозначение $\Delta I_{разн} \equiv \Delta I$с — ΔIм. Совпадение пространственного положения НТ или КТ сигнала с положением маскера соответствовало $\Delta I_{разн} = 0$ дБ, их максимальное расхождение $\Delta I_{разн} = 20$ дБ, а промежуточное угловое разнесение — $\Delta I_{разн} = 10$ дБ. Этот набор значений соответствует разнесению сигнала и маскера в пространстве на расчетное угловое расстояние 0, 90 или 180 град.

В условиях одновременной маскировки тестовые стимулы предъявляли на фоне непрерывно звучащего маскера. За время звучания маскера тестовый стимул повторялся три раза. Интервал между включением маскера и первого тестового сигнала, как и интервалы от конца одного стимула до начала другого, составляли по 770 мс. Временная структура эпохи стимуляции в условиях обособленного предъявления тестовых стимулов (в тишине, без маскера) была точно такой же, как

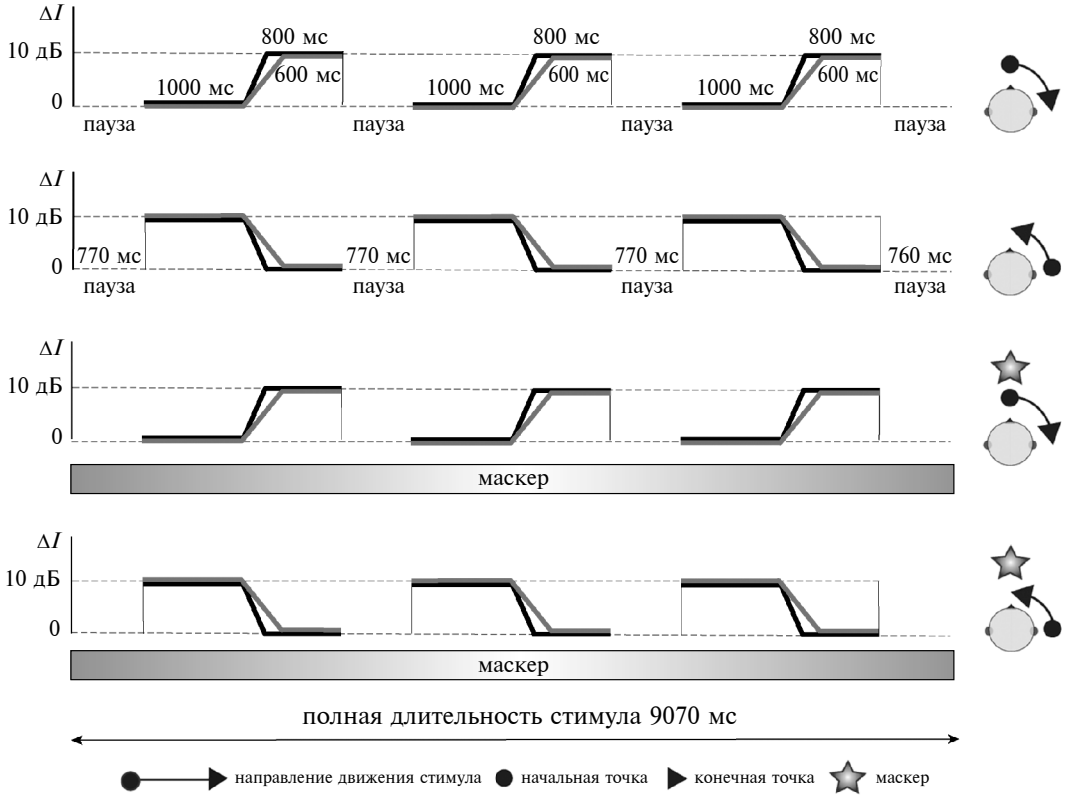


Рис. 1. Структура эпохи стимуляции.
Серая и черная линии — стимулы с разной скоростью движения. Верхние два ряда иллюстрируют порядок предъявления тестовых сигналов в тишине, нижние два ряда — в присутствии маскера.

в условиях маскировки (рис. 1). Интенсивность тестовых сигналов (без маскера) устанавливали на уровне 45 дБ над порогом слышимости испытуемого. Интенсивность маскера превосходила тестовый стимул на 5 дБ. В условиях маскировки суммирование тестового сигнала (45 дБ) и маскера (50 дБ) приводило к увеличению общей интенсивности стимулов на 6 дБ.

Процедура эксперимента. На предварительном этапе каждого эксперимента проводили измерение монауральных порогов и центрирование звукового образа при диотической стимуляции, описанные в нашей работе [19].

Тип экспериментальной серии определялся пространственным положением маскера (левый, центральный, правый) и скоростью движения тестового стимула (медленный, быстрый), т.е. следовал принципу "одна серия — один маскер" и "одна серия — одна скорость". Каждая серия содержала 48 эпох с сигналами на фоне маскера и 16 эпох, в которых тестовые сигналы звучали в тишине. Эпохи стимуляции с маскером или без маскера, содержащие двигавшиеся по разным траекториям сигналы, чередовали в квазислучайном порядке. Подробное описание предъявления стимулов опубликовано в работах [19, 20]. Слушатели должны были определять пространственное положение тестового звукового сигнала и в конце каждой эпохи (после трех повторов тестового сигнала) показывать начало и конец его траектории касанием пера на рабочей поверхности графического планшета *Genius G-pen* 450. Для этого на рабочей поверхности была изображена дуга, на которую испытуемые должны были спроецировать воспринимаемое положение звуковых сигналов. Интервал от ответа испытуемого до начала следующей эпохи подбирался индивидуально и составлял 1–1.5 с. В зависимости от этого интервала, общая длительность серии могла составлять от 12 до 15 мин.

Анализ данных. Для каждого типа стимулов усреднение проводили по 24 ответам для каждого испытуемого и по 432 ответам по группе. Воспринимаемое положение НТ и КТ траектории движения регистрировали в градусах относительно средней линии головы. Левой половине слухового пространства соответствовали отрицательные величины, а правой — положительные. Для дальнейшего анализа все значения, полученные при предъявлении сигналов слева, умножали на –1, чтобы они располагались в том же диапазоне числовой оси, как и значения, соответствующие правой стороне. Для центральных точек (ΔIc = 0) при этом учитывали, в какую сторону от центра двигался сигнал далее, либо с какой стороны он приходил в центр. После такого преобразования отрицательные величины соответствовали воспринимаемому положению НТ или КТ в контралатеральной половине субъективного акустического пространства по отношению к их расчетному положению.

Статистический анализ данных проводили в два этапа. На первом этапе анализировали воспринимаемые положения НТ и КТ траекторий в тишине и в присутствии разных маскеров с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (*repeated measures ANOVA*, *rmANOVA*). При латеральных положениях маскера анализ проводили по 4 факторам: Условия (тишина, маскировка) × Маскер (левый, правый) × × Направление (к маскеру, от маскера) × Скорость (медленно, быстро). При центральном положении маскера анализ проводили по 3 факторам: Условия (тишина, маскировка) × Сторона звучания сигнала (слева, справа) × Скорость (медленно, быстро). Фактор "Сторона звучания сигнала (слева, справа)" обозначал, в какую сторону от центра двигался сигнал, либо с какой стороны он приходил в центр. На втором этапе эффекты пространственной маскировки оценивали по величине перцептивного сдвига, т.е. смещения воспринимаемого положения НТ или КТ под воздействием маскеров относительно положения в тишине.

На обоих этапах анализа при отклонении данных от сферичности применяли поправку Гринхауза–Гайссера к степеням свободы. При всех попарных сравнениях применяли поправку Бонферрони на множественные сравнения. Все сравнения проводили с уровнем значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Усредненные по всей выборке ответы испытуемых представлены на рис. 2 в виде траекторий движения сигналов в тишине и на фоне разных маскеров. Цифры около НТ и КТ даны для удобства дальнейшего описания разных пространственных комбинаций. Воспринимаемые положения НТ и КТ (центральных или латеральных) при действии центрального или латеральных маскеров на первом этапе были проанализированы по отдельности. Результаты дисперсионного анализа *rmANOVA* приведены в табл. 1 и 2.

Эффект центрального маскера. При движении от левого или правого уха к маскеру воспринимаемое положение НТ не менялось, но происходило укорочение траектории за счет перцептивного сдвига КТ навстречу движению (рис. 2, *Б*, справа). При движении от маскера действие маскировки состояло в укорочении траектории за счет значительного перцептивного сдвига НТ по направлению движения и небольшого смещения КТ навстречу движению (и к маскеру, рис. 2, *Б*, слева).

Эффект латеральных маскеров. При движении как от латеральных маскеров, так и в обратном направлении наблюдалась одинаковая закономерность. Если

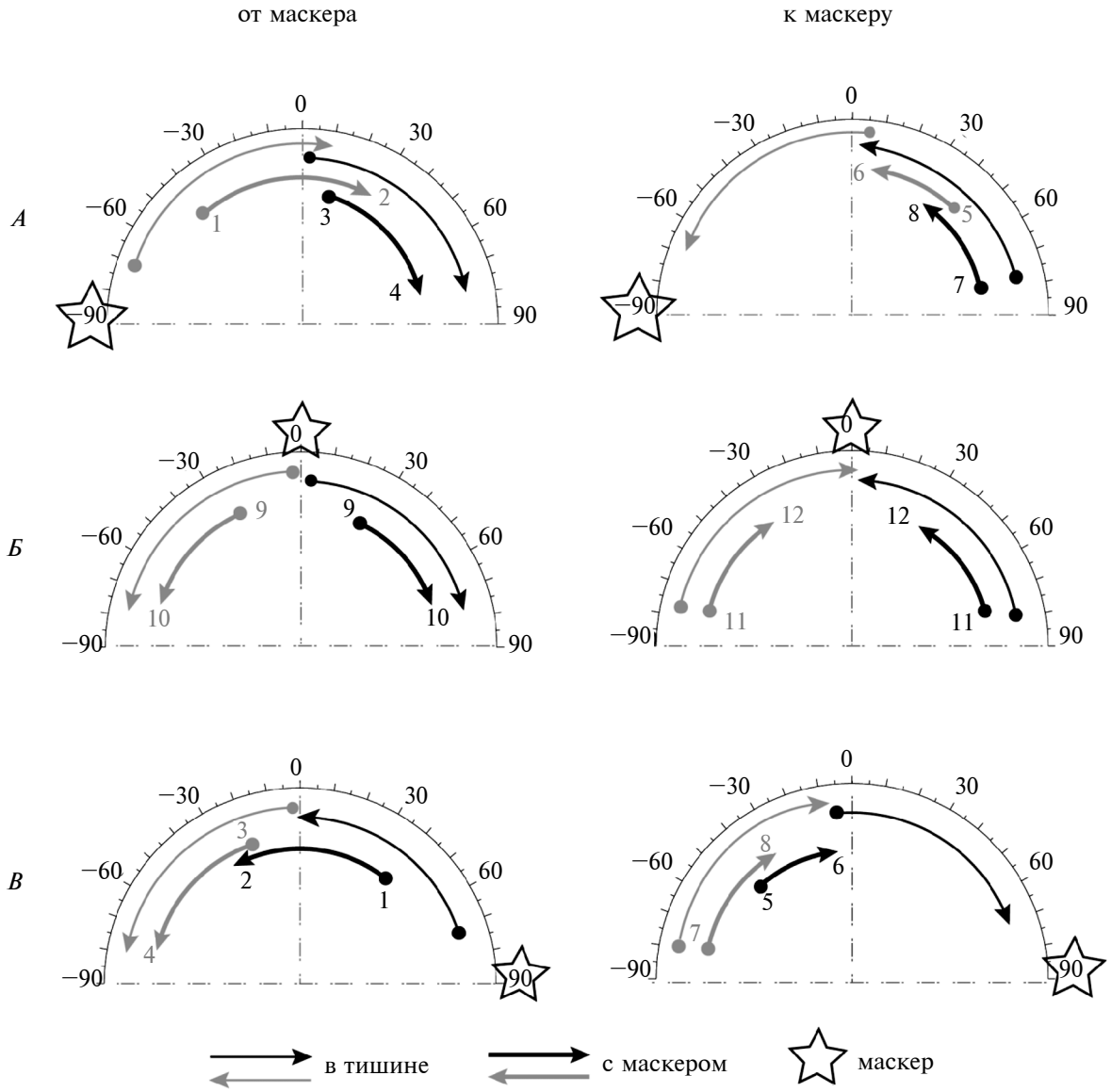


Рис. 2. Воспринимаемые траектории движения сигналов в тишине и при маскировке.
А, *В* — в сериях с латеральными маскерами, *Б* — с центральным маскером. Полукружные дуги — схематическое изображение переднего сектора субъективного звукового пространства. Шкалы на дугах — угловое расстояние от средней линии головы (азимут), в градусах. Стрелки — воспринимаемые траектории движения сигналов. Линии одного цвета (серые или черные) соответствуют траекториям одного и того же сигнала в тишине (тонкие линии) и при маскировке (жирные линии). Цифры около стрелок — условная нумерация НТ и КТ.

в тишине воспринимаемое положение траектории сигнала находилось в контралатеральной маскеру стороне, то маскировка действовала преимущественно на ближайшую к маскеру точку траектории (центральную). Если же траектория объективно (в тишине) располагалась в той же стороне пространства, что и маскер, то его действие распространялось на всю траекторию, и она сильно смещалась в противоположную маскеру сторону (рис. 2, *А* и *В*).

Анализ смещения воспринимаемого положения при маскировке. Сторона предъявления сигнала (слева или справа) при центральном маскере и сторона звучания латеральных маскеров не оказали заметного влияния на локализацию сигналов в тишине и в условиях маскировки. Фактор Скорость оказал слабое влияние на воспринимаемое положение траекторий, поэтому здесь рассматриваться не будет. Первый этап анализа показал, что маскировка неподвижным маскером в большинстве случаев приводила к смещению воспринимаемого положения как НТ, так и КТ траекторий по направлению от маскера. Однако анализ проводился отдельно для НТ и КТ при действии центральных и латеральных маскеров, не позво-

Таблица 1. Результаты 3-факторного дисперсионного анализа *rmANOVA* воспринимаемого положения НТ и КТ траекторий в присутствии неподвижного центрального маскера

Расположение точек	Значимые факторы и взаимодействия	Результаты попарных сравнений и наблюдавшиеся эффекты
Центральные НТ (9)	Условие ($F(1; 17) = 22.92$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.574$). Взаимодействие Условие × Сторона звучания × Скорость ($F(1; 17) = 5.63$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.249$)	В попарных сравнениях подтвердилась только значимость Условия ($p < 0.05$): положение центральной НТ9 составило 5 град в тишине и 27 град в условиях маскировки, при усреднении по остальным факторам
Центральные КТ (12)	Условие ($F(1; 17) = 26.05$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.605$)	При движении от уха к центральному маскеру движение не доходило до центра на 30 град, хотя в тишине практически точно достигало центра ($p < 0.001$)
Латеральные НТ(11)	Значимых факторов и взаимодействий не выявлено ($p > 0.05$)	Воспринимаемое положение не менялось под действием маскера
Латеральные КТ (10)	Условие ($F(1; 17) = 7.14$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.296$). Скорость ($F(1; 17) = 6.53$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.277$)	Воспринимаемое положение смещалось от уха к центральному маскеру (против направления движения сигнала) как для быстрых, так и для медленных сигналов в среднем на 5 град ($p < 0.05$). Взаимодействие Условие × Скорость движения не было значимым ($p > 0.05$), однако различия между быстрыми и медленными стимулами значимы только в тишине. КТ10 при медленном движении была удалена от средней линии на 75 град, а при быстром — на 80 град ($p < 0.05$)

Примечание: факторы: Условие (маскировка/тишина), Сторона звучания (слева/справа), Скорость (медленно/ быстро).

ляя выяснить, восприятие какой части траектории и под действием каких маскеров искажалось сильнее.

На втором этапе анализа данные группировали таким образом, чтобы выявить влияние факторов: Маскер (центральный, латеральный), Точка (начальная, конечная) и Направление движения (от маскера, к маскеру). С учетом результатов первичного анализа было проведено преобразование исходных данных по следующему алгоритму: 1) усреднение индивидуальных ответов каждого типа по скоростям; 2) вычисление перцептивного сдвига — величины смещения точки как разности между угловым положением точки в тишине и в присутствии маскера (таким образом, чтобы положительные значения разности соответствовали смещению от маскера, отрицательные — к маскеру); 3) усреднение величин смещения для симметричных точек при симметричных положениях маскера. Полученные в результате этой процедуры значения перцептивного сдвига (рис. 3) были подвергнуты дисперсионному анализу. Наборы точек, перцептивный сдвиг которых анализировали, проиллюстрированы на рис. 4.

Анализ смещения центральных точек под действием латеральных маскеров. Данные точки (2, 3, 5 и 8) были выбраны для того, чтобы проверить наличие взаимодействия факторов Направление движения и Точка. Угловое расстояние между сигналом и маскером в данном случае не влияло на результат, так как для всех рассматриваемых точек было фиксировано ($\Delta I_{разн}$ = 10 дБ). Двухфакторный дисперсионный анализ *rmANOVA* с факторами Точка (начальная, конечная) и Направление движения (от маскера, к маскеру) выявил только значимый эффект Направления движения ($F(1; 17) = 15.69$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.48$). Если стимул двигался в направлении маскера, смещение было в два раза сильнее (33 ± 5 град), чем для стимулов, двигавшихся от маскера (18 ± 5 град). Этот эффект проявлялся одинаково для НТ и КТ. Отсутствие значимости фактора Точка ($p = 0.91$) указывает на то, что перцептивный сдвиг не зависел от того, двигался сигнал от центра (НТ) или к центру (КТ). Важно было только направление движения относительно маскера. Влияние расположения траектории ипси- или контралатерально маскеру в этом анализе проявилось бы в виде взаимодействия Точки и Направления. Взаимодействие не было значимым ($p = 0.175$), однако оставалась вероятность, что удаленность от маскера всей траектории в целом могла повлиять на результат, поэтому для следующего анализа были выбраны ответы на стимулы, располагавшиеся в пределах расчетного углового расстояния 90 град от маскера (рис. 4, *Б* и *В*).

Анализ смещения центральных и латеральных точек под действием ближайших к ним маскеров

Таблица 2. Результаты 4-факторного дисперсионного анализа *rmANOVA* воспринимаемого положения НТ и КТ траекторий в присутствии неподвижных латеральных маскеров

Расположение точек	Значимые факторы и взаимодействия	Результаты попарных сравнений и наблюдавшиеся эффекты
Латеральные НТ (1 и 7)	Условие ($F(1; 17) = 13.51$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.443$). Направление движения ($F(1; 17) = 26.47$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.609$). Условие × Направление движения ($F(1; 17) = 9.73$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.364$)	Взаимодействие: при движении от уха к контралатеральному (дальнему) маскеру НТ7 не изменяла своего положения по сравнению с тишиной (76 и 77 град, $p > 0.05$), а при движении от ипсилатерального (ближнего) маскера изменение было значимым (НТ1: 70 и 38 град, $p < 0.01$)
Центральные НТ (3 и 5)	Условие ($F(1; 17) = 24.3$, $p < 0.01$, $\eta2 = 0.588$). Направление движения ($F(1; 17) = 64.87$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.792$). Условие × Направление движения ($F(1; 17) = 31.57$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.648$)	Взаимодействие: при движении к маскеру перцептивный сдвиг был больше (НТ5: 5 и 41 град, $p < 0.001$), чем при движении от маскера (НТ3: 3 и 20 град, $p < 0.01$)
Латеральные КТ (4 и 6)	Условие ($F(1; 17) = 79.19$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.823$). Направление движения ($F(1; 17) = 93.76$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.847$). Условие × Направление движения ($F(1; 17) = 60.214$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.78$). Условие × Скорость ($F(1; 17) = 8.7$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.338$)	Взаимодействие Условие × Направление движения: при движении от маскера к контралатеральному (дальнему) уху КТ4 почти не изменяла положение (79 и 77 град, $p > 0.05$), а при движении к маскеру ближняя к нему КТ6 смещалась в противоположную половину акустического пространства (в тишине 71 град на стороне маскера, а при маскировке 6 град контралатерально маскеру, $p < 0.001$). Взаимодействие Условие × Скорость: в тишине 74 град при медленном движении и 77 град при быстром ($p < 0.01$), а в условиях маскировки различия недостоверны ($p > 0.05$)
Центральные КТ(2 и 8)	Направление движения ($F(1; 17) = 68.35$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.801$). Условие × Направление движения ($F(1; 17) = 35.01$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.673$)	Взаимодействие: при разном направлении движения конечные точки смещались на разное расстояние. При движении от дальнего уха к маскеру КТ8 оставалась в контралатеральной маскеру стороне (2 град в тишине и 33 град при маскировке, $p < 0.001$). При движении от маскера КТ2 также была расположена в контралатеральной стороне (8 град в тишине и 29 град при маскировке, $p < 0.01$)

Примечание: факторы: Условие (маскировка/тишина), Маскер (левый/правый), Направление движения (к маскеру/от маскера), Скорость (медленно/быстро). Факторы Скорость и Маскер не оказали значимого эффекта ($p > 0.05$).

($\Delta I_{разн} = 0$ дБ) и при разнесении сигнала и маскера на расчетное угловое расстояние 90 град ($\Delta I_{разн} = 10$ дБ). Для того чтобы проверить, совпадает ли действие факторов Направление движения и Точка при действии центральных и латеральных маскеров, а также зависит ли оно от расстояния между сигналом и маскером, был проведен трехфакторный дисперсионный анализ *rmANOVA* с факторами Маскер (центральный, латеральный), Точка (начальная, конечная) и Расстояние до маскера ($\Delta I_{разн} = 0$ дБ, $\Delta I_{разн} = 10$ дБ). Важно, что здесь эффект Направления движения не присутствует в явном виде, но может проявляться через взаимодействие факторов Точка и Расстояние до маскера. Для ближних точек ($\Delta I_{разн} = 0$ дБ), если точка начальная (1 и 9), то сигнал двигался от маскера, а если точка конечная (6 и 12), то сигнал двигался к маскеру. Для дальних точек ($\Delta I_{разн} = 10$ дБ), наоборот, если точка начальная (5 и 11), то сигнал двигался к маскеру, если точка конечная (2 и 10), то сигнал двигался от маскера (рис. 4, *Б* и *В*).

Анализ выявил значимость всех трех главных эффектов (Маскер ($F(1; 17) = 34.45$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.67$), Расстояние до маскера ($F(1; 17) =$

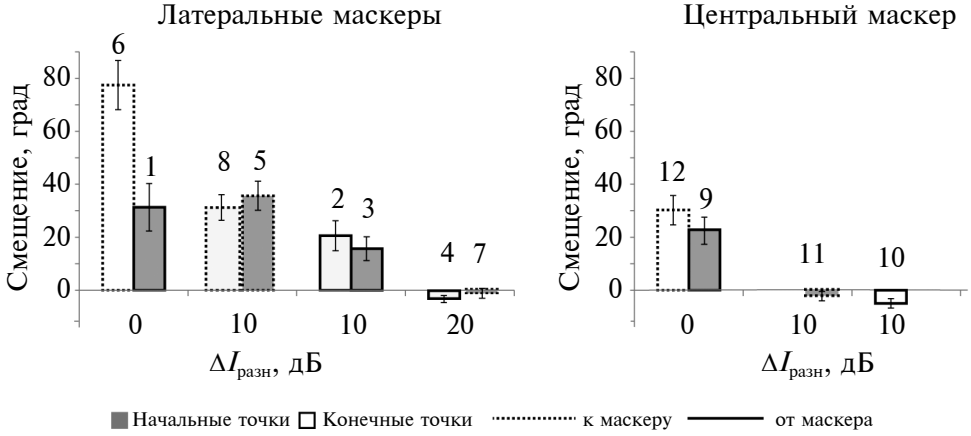


Рис. 3. Перцептивный сдвиг начальных и конечных точек траекторий движения сигналов в условиях маскировки по сравнению с их предъявлением в тишине, при различных расчетных расстояниях между сигналом и маскером ($\Delta I_{разн}$).

$= 32.45, p < 0.001, \eta^2 = 0.656$), Точка ($F(1; 17) = 39.88$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.701$), двухфакторные взаимодействия Маскер × Точка ($F(1; 17) = 17.84$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.512$) и Точка × Расстояние до маскера ($F(1; 17) = 22.48, p < 0.001, \eta^2 = 0.569$), а также трехфакторное взаимодействие Маскер × Точка × Расстояние до маскера ($F(1; 17) = 22.48$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.569$). Попарные сравнения позволили выявить следующие закономерности: 1) воспринимаемое положение ближних к маскеру точек искажалось сильнее, чем дальних (попарные сравнения точек 9 и 11, 10 и 12, 2 и 6, $p < 0.001$), кроме НТ при латеральном маскере, где различия были недостоверны (точки 1 и 5, $p > 0.05$); 2) перцептивный сдвиг от латерального маскера был выражен сильнее, чем от центрального (попарные сравнения точек 2 и 10, 5 и 11, 6 и 12, $p < 0.001$), кроме ближних НТ (1 и 9, $p > 0.05$); 3) различия перцептивного сдвига НТ и КТ были достоверны только при латеральном маскере и зависели от расстояния до маскера — в ближней позиции ($\Delta I_{разн} = 0$ дБ) КТ смещалась дальше от маскера, чем НТ (точки 1 и 6, $p < 0.01$), в дальней ($\Delta I_{разн} = 10$ дБ) – наоборот (точки 5 и 2, $p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В условиях маскировки воспринимаемое положение траекторий сигналов смещалось по направлению от маскера. Центральный маскер действовал в основном на воспринимаемое положение ближайшей к нему точки траектории: центральные НТ и КТ смещались от маскера, воспринимаемое положение латеральных НТ не менялось, а латеральных КТ — смещалось к маскеру. Латеральные маскеры по-разному влияли на воспринимаемое положение траекторий, которые в тишине были расположены в ипси- и контралатеральной половинах слухового пространства. У контралатеральных сигналов только воспринимаемое положение ближней к маскеру центральной НТ или КТ смещалось от него. В случае ипсилатеральных сигналов смещалось воспринимаемое положение всей траектории в целом, вплоть до полного “вытеснения” из той стороны пространства, в которой был латерализован маскер. Таким образом, перцептивный сдвиг НТ и КТ траекторий сигналов зависел не только от заданных нами $\Delta I_м$ и $\Delta I_с$, но и от множества параметров, возникающих из сочетания взаимного расположения неподвижных маскеров и движущихся сигналов.

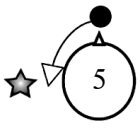
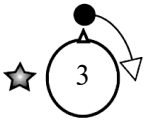
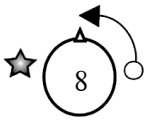
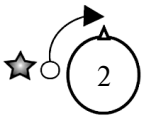
Локализация начальных и конечных точек. При совпадении пространственных признаков сигнала и маскера ($\Delta I_{разн} = 0$ дБ), КТ смещались дальше от маскера, чем НТ. Полученные результаты, вероятно, определялись сочетанием вклада бинауральных и монауральных компонентов маскировки. Важно подчеркнуть, что в нашем эксперименте тестовый сигнал начинал звучать через некоторое время после включения маскера. В момент включения тестового сигнала интенсивность стимула возрастала. Когда тестовый сигнал заканчивался, а маскер продолжал звучать, интенсивность стимула снижалась. Вследствие энергетической маскировки переходные моменты — нарастание колебаний базилярной мембраны при включении сигнала и затухание после его окончания — могут быть в разной степени “размыты” во времени. Монауральная обработка звукового сигнала включает в себя генерацию ответов в слуховом нерве и кохлеарных ядрах, и уже на этом уровне было описано преимущество в нейронной активности, вызываемой фронтами

нарастания по сравнению со спадом [21]. Кроме того, в исследованиях на приматах и человеке было выявлено перцептивное преимущество обработки нарастающей интенсивности по сравнению со спадающей, связанное с восприятием нарастающего сигнала как потенциально опасного [22, 23]. Обнаружена асимметрия активации корковых нейронов и несовпадение областей, активированных стимулами с нарастанием и спадом интенсивности [23–26]. Можно предположить, что начало сигнала на фоне маскера, сопровождающееся скачком интенсивности, более успешно обнаруживается как слуховое событие, чем конец, сопровождающийся спадом интенсивности, и потому положение НТ определяется более точно. Таким образом, больший перцептивный сдвиг КТ, по сравнению с НТ, может объясняться как вкладом энергетической маскировки, так и перцептивным преимуществом обнаружения роста интенсивности над спадом.

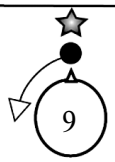
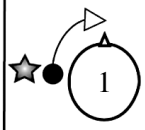
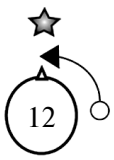
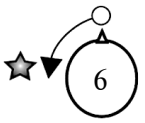
Пространственное освобождение от маскировки. Полученные нами данные подтверждают важнейшее свойство пространственной маскировки — ее ослабление при увеличении углового расхождения между маскером и сигналом. Воспринимаемое положение ближних к маскеру точек искажалось сильнее, чем дальних. Оценка эффекта маскировки как перцептивного сдвига НТ и КТ относительно их положения в тишине (рис. 3) показывает, что самая сильная маскировка наблюдается для КТ, $\Delta I_с$ которых совпадают с $\Delta I_м$ левого или правого маскера ($\Delta I_{разн}$ = 0 дБ). Аналогично, в случае центрального маскера максимальный перцептивный сдвиг был для КТ сигналов с $\Delta I_{разн}$ = 0 дБ. Минимальный эффект маскировки — для НТ и КТ при $\Delta I_{разн}$ = 20 дБ относительно латеральных маскеров, либо $\Delta I_{разн}$ = 10 дБ относительно центрального маскера.

Интересно, что характер перцептивных сдвигов НТ и КТ в присутствии центрального и латеральных маскеров хорошо совпадает с масштабированием перцептивного сдвига при адаптации, описанный *A. Lingner et al.* [27]. Предполагает-

А

$\Delta I_{разн}$ = 10 дБ	Направление движения стимула	
	к маскеру	от маскера
начало	 36 ± 6 град	 16 ± 4 град
конец	 31 ± 5 град	 21 ± 6 град

Б

$\Delta I_{разн}$ = 0 дБ	Положение маскера	
	центральный	латеральный
начало (от маскера)	 23 ± 5 град	 31 ± 6 град
конец (к маскеру)	 31 ± 9 град	 77 ± 9 град

В

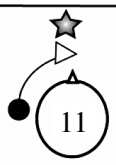
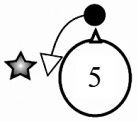
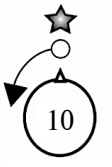
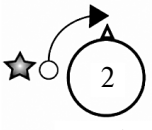
$\Delta I_{разн}$ = 10 дБ	Положение маскера	
	центральный	латеральный
начало (к маскеру)	 −2 ± 2 град	 36 ± 5 град
конец (от маскера)	 −5 ± 2 град	 21 ± 6 град

Рис. 4. Схема взаимного расположения маскера, начальных и конечных точек сигналов, вошедших в дисперсионный анализ.
А — двухфакторный анализ смещения центральных точек при латеральных маскерах ($\Delta I_{разн}$ = 10 дБ), *Б*, *В* — трехфакторный анализ смещения центральных и латеральных точек под действием ближайших к ним маскеров (*Б*: $\Delta I_{разн}$ = 0 дБ) и при разнесении сигнала и маскера на расчетное угловое расстояние 90 град (*В*: $\Delta I_{разн}$ = 10 дБ). На стрелках круг соответствует началу траектории, треугольник — концу траектории. Если точка входит в анализ, соответствующий элемент обозначен черным, если не входит — белым. Число на схеме головы — номер соответствующей точки на рис. 2. Внизу под головой — среднее значение смещения воспринимаемого положения соответствующей точки в условиях маскировки по сравнению с предъявлением в тишине.

ся, что изменение масштаба пространственного представления происходит в зависимости от предшествующего контекста, с целью улучшения перцептивной разделимости отдельных источников звука, в ущерб точности абсолютной локализации [27]. Аналогичное масштабирование перцептивного сдвига, полученное в нашем исследовании, показывает, что динамическая подстройка пространственного восприятия происходит в условиях маскировки. Такое предположение косвенно подтверждается данными, полученными в опытах с регистрацией нейронной активности в слуховой коре кошки [28].

Влияние направления движения. Однако, далеко не во всех пространственных комбинациях, использованных в нашей работе, маскировка КТ была сильнее, чем НТ, и степень маскировки определялась не только расчетным угловым расстоянием от НТ или КТ до маскера. Звуковая сцена содержала дополнительный фактор — направление движения сигнала относительно маскера. При прочих равных условиях оно оказало значимое влияние на величину смещения как НТ, так и КТ. При действии латеральных маскеров воспринимаемое положение центральных точек траекторий смещалось дальше от средней линии головы при движении к маскеру (точки 5 и 8), чем от него (точки 2 и 3).

Перцептивный сдвиг НТ и КТ согласуется с моделью оппонентных каналов предполагающей, что кодирование пространственной информации в слуховой коре человека и других млекопитающих осуществляется через взаимодействие между двумя популяциями нейронов, настроенных на правую и левую половины слухового пространства [29–31]. Под действием латеральных маскеров активность в одном из каналов оказывается подавлена. При поступлении тестового сигнала это приводит к смещению равновесия в пользу противоположного канала и его воспринимаемое положение смещается в противоположную маскеру сторону. Смещение воспринимаемого положения НТ и КТ к периферии под действием центрального маскера можно рассматривать как свидетельство в пользу трехканальной модели и существования популяции нейронов, настроенных на центральный сектор пространства [32–34].

Возможно, влияние направления движения также частично объясняется угнетением активности в одном из каналов под действием маскера. Электроэнцефалографические исследования вызванных потенциалов на изменение положения источника звука показали более выраженные ответы на перемещение звуковых сигналов от центра к периферии, чем в обратном направлении [29–31, 35], т.е. на увеличение межушных различий по времени и интенсивности. Если сигнал движется к маскеру, то изменение ΔIc должно усиливать активность популяции нейронов, подавленную маскером, что приводит к перцептивному сдвигу. При движении от маскера изменение ΔIc усиливает активность в противоположном “свободном” канале, ответ которого не подавлен.

Влияние группировки сигналов и разделения потоков. J.M. Bibee и *G.C. Stecker* предлагают рассматривать эффекты временного и спектрального взвешивания бинауральной информации как перцептивную конкуренцию, которая может усиливать как разделение, так и слияние бинауральных сигналов [7]. На уровне восприятия это будет выражаться через “притяжение” или “отталкивание” звуковых образов в субъективном звуковом пространстве. Наблюдаемое нами увеличение воспринимаемого углового расстояния между сигналом и маскером может частично являться следствием того, что слуховая система относит их к разным объектам и стремится максимизировать обнаруженные различия [36].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что локализация сигнала в сложной звуковой сцене обусловлена взаимодействием множества факторов. Такое многомерное взаимодействие находится в соответствии с представлениями о том, что слуховой анализатор функционирует как сложная распределенная нейронная сеть, которая осуществляет обработку входящего комплексного сигнала одновременно по множеству признаков [37]. Формирование отдельного звукового образа при этом можно уподобить выделению точки или области в многомерном пространстве признаков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспринимаемые траектории движения всех тестовых сигналов в присутствии маскеров смещались в противоположном от маскера направлении. Скорость движения сигналов и сторона предъявления латерализованных маскеров (справа или слева) не оказывали влияния на величину пространственной маскировки. Полученные результаты указывают на независимое действие трех основных эффектов: преимущества обнаружения роста интенсивности над спадом (конечные точки сильнее смещаются от маскера, чем начальные), пространственной маскировки (воспринимаемое положение ближних к маскеру точек смещается сильнее, чем дальних) и фактора направления (сигналы, в которых движение направлено к маскеру, смещаются сильнее, чем движущиеся от маскера). В разных сочетаниях эти факторы могут уси-

ливать либо компенсировать друг друга. Максимальное смещение воспринимаемого положения сигнала наблюдается, когда все факторы действуют сонаправленно.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП "Научно-технологическое развитие Российской Федерации" (2019–2030), тема № 0134-2019-0006.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Комиссией по этике ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург), протокол № 22-02 от 28.06.2022 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. Е.А. Петропавловская — концепция проекта, создание библиотеки скриптов для регистрации ответов и обработки полученных данных, анализ данных, работа над текстом рукописи; Л.Б. Шестопалова — концепция проекта, синтез сигналов, анализ данных, работа над текстом рукописи; Д.А. Саликова — проведение экспериментов, анализ данных, работа над текстом рукописи, подготовка иллюстраций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Litovsky R.Y.* Spatial release from masking // Acoust. Today. 2012. V. 8. № 2. P. 18.
2. *Gutschalk A., Micheyl C., Oxenham A.J.* The pulse-train auditory aftereffect and the perception of rapid amplitude modulations // J. Acoust. Soc. Am. 2008. V. 123. № 2. P. 935.
3. *Lane C.C., Delgutte B.* Neural correlates and mechanisms of spatial release from masking: single-unit and population responses in the Inferior Colliculus // J. Neurophysiol. 2005. V. 94. № 2. P. 1180.
4. *Альтман Я.А.* Локализация движущегося источника звука. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1983. 176 с.
5. *Альтман Я.А.* Пространственный слух. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2011. 311 с.
6. *Yost W.A.* The cocktail party effect: 40 years later / Localization and Spatial Hearing in Real and Virtual Environments // Eds. Gilkey R., Anderson T. Mahwah, NJ: Erlbaum Press, 1997. P. 329.
7. *Bibee J.M., Stecker G.C.* Spectrotemporal weighting of binaural cues: Effects of a diotic interferer on discrimination of dynamic interaural differences // J. Acoust. Soc. Am. 2016. V. 140. № 4. P. 2584.
8. *Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф.* Слуховые вызванные потенциалы человека и локализация источника звука. СПб.: Наука, 1992. 136 с.
9. *Shestopalova L., Bőhm T.M., Bendixen A. et al.* Do audio-visual motion cues promote segregation of auditory streams? // Front. Neurosci. 2014. V. 8. P. 64.
10. *Pastore M.T., Yost W.A.* Spatial Release from Masking with a Moving Target // Front. Psychol. 2017. V. 8. P. 2238.
11. *Yost W.A., Brown C.A.* Localizing the sources of two independent noises: Role of time varying amplitude differences // J. Acoust. Soc. Am. 2013. V. 133. № 4. P. 2301.
12. *Zhong X., Yost W.A.* How many images are in an auditory scene? // J. Acoust. Soc. Am. 2017. V. 141. № 4. P. 2882.
13. *Варфоломеев А.Л., Старостина Л.В.* Слуховые вызванные потенциалы человека при иллюзорном движении звукового образа // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 9. С. 1046.
14. *Krumbholz K., Hewson-Stoate N., Schonwiesner M.* Cortical response to auditory motion suggests an asymmetry in the reliance on inter-hemispheric connections between the left and right auditory cortices // J. Neurophysiol. 2007. V. 97. № 2. P. 1649.
15. *Getzmann S.* Effects of velocity and motion-onset delay on detection and discrimination of sound motion // Hear. Res. 2008. V. 246. № 1–2. P. 44.
16. *Getzmann S.* Effect of auditory motion velocity on reaction time and cortical processes // Neuropsychologia. 2009. V. 47. № 12. P. 2625.
17. *Getzmann S., Lewald J.* Effects of natural versus artificial spatial cues on electrophysiological correlates of auditory motion // Hear. Res. 2010. V. 259. № 1–2. P. 44.
18. *Семенова В.В., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И.* Константы восприятия отсроченного движения звуковых стимулов // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 5. № 2. С. 55.
19. *Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Саликова Д.А. и др.* Слуховые вызванные потенциалы человека в условиях пространственной маскировки // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 6. С. 32.
20. *Шестопалова Л.Б., Саликова Д.А., Петропавловская Е.А.* Слуховой последействие: влияние неподвижного адаптера на восприятие движущего-

ся стимула // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2023. Т. 73. № 2. С. 256.

21. *Phillips D.P., Hall S.E., Boehnke S.E.* Central auditory onset responses, and temporal asymmetries in auditory perception // Hear. Res. 2002. V. 167. № 1–2. P. 192.
22. *Neuhoff J.G.* Perceptual bias for rising tones // Nature. 1998. V. 395. № 6698. P. 123.
23. *Ghazanfar A.A., Neuhoff J.G., Logothetis N.K.* Auditory looming perception in rhesus monkeys // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. V. 99. № 24. P. 15755.
24. *Hall D.A., Moore D.R.* Auditory Neuroscience: The Salience of Looming Sounds // Curr. Biol. 2003. V. 13. № 13. P. R91.
25. *Lu T., Liang L., Wang X.* Neural representations of temporally asymmetric stimuli in the auditory cortex of awake primates // J. Neurophysiol. 2001. V. 85. № 6. P. 2364.
26. *Seifritz E., Neuhoff J.G., Bilecen D. et al.* Neural processing of auditory looming in the human brain // Curr. Biol. 2002. V. 12. № 24. P. 2147.
27. *Lingner A., Pecka M., Leibold C., Grothe B.* A novel concept for dynamic adjustment of auditory space // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 8335.
28. *Middlebrooks J.C.* A Search for a Cortical Map of Auditory Space // J. Neurosci. 2021. V. 41. № 27. P. 5772.
29. *Salminen N.H., May P.J., Alku P., Tiitinen H.* A population rate code of auditory space in the human cortex // PLoS One. 2009. V. 4. № 10. P. 7600.
30. *Magezi D.A., Krumbholz K.* Evidence for opponent-channel coding of interaural time differences in human auditory cortex // J. Neurophysiol. 2010. V. 104. № 4. P. 1997.
31. *Briley P.M., Kitterick P.T., Summerfield A.Q.* Evidence for opponent process analysis of sound source location in humans // J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2013. V. 14. № 1. P. 83.
32. *Phillips D.P., Hall S.E.* Psychophysical evidence for adaptation of central auditory processors for interaural differences in time and level // Hear. Res. 2005. V. 202. № 1–2. P. 188.
33. *Dingle R.N., Hall S.E., Phillips D.P.* The three-channel model of sound localization mechanisms: interaural level differences // J. Acoust. Soc. Am. 2012. V. 131. № 5. P. 4023.
34. *Dingle R.N., Hall S.E., Phillips D.P.* The three-channel model of sound localization mechanisms: Interaural time differences // J. Acoust. Soc. Am. 2013. V. 133. № 1. P. 417.
35. *Briley P.M., Goman A.M., Summerfield A.Q.* Physiological evidence for a midline spatial channel in human auditory cortex // J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2016. V. 17. № 4. P. 331.
36. *Lee A.K., Deane-Pratt A., Shinn-Cunningham B.G.* Localization interference between components in an auditory scene // J. Acoust. Soc. Am. 2009. V. 126. № 5. P. 2543.
37. *Irvine D.R.F.* Auditory perceptual learning and changes in the conceptualization of auditory cortex // Hear Res. 2018 V. 366. P. 3.

REFERENCES

1. *Litovsky R.Y.* Spatial release from masking // Acoust. Today. 2012. V. 8. № 2. P. 18.
2. *Gutschalk A., Micheyl C., Oxenham A.J.* The pulse-train auditory aftereffect and the perception of rapid amplitude modulations // J. Acoust. Soc. Am. 2008. V. 123. № 2. P. 935.
3. *Lane C.C., Delgutte B.* Neural correlates and mechanisms of spatial release from masking: single-unit and population responses in the Inferior Colliculus // J. Neurophysiol. 2005. V. 94. № 2. P. 1180.
4. *Al'tman Ya.A.* [Lokalizatsiya dvizhushchegosya istochnika zvuka] (Localization of a Moving Sound Source). Leningrad: Nauka, 1983. 176 p.
5. *Al'tman Ya.A.* [Prostranstvennyi slukh (Spatial Hearing)]. St. Petersburg: Inst. Fiziol. Im. I.P. Pavlova Ross. Akad. Nauk, 2011. 311 p.
6. *Yost W.A.* The cocktail party effect: 40 years later / Localization and Spatial Hearing in Real and Virtual Environments // Eds. Gilkey R., Anderson T. Mahwah, NJ: Erlbaum Press, 1997. P. 329.
7. *Bibee J.M., Stecker G.C.* Spectrotemporal weighting of binaural cues: Effects of a diotic interferer on discrimination of dynamic interaural differences // J. Acoust. Soc. Am. 2016. V. 140. № 4. P. 2584.
8. *Al'tman Ya.A., Vaitulevich S.F.* [Slukhovye vyzvannye potentsialy cheloveka i lokalizatsiya istochnika zvuka] (Human Auditory Evoked Potentials and Sound Source Localization). St. Petersburg: Nauka, 1992. 136 p.
9. *Shestopalova L., Bőhm T.M., Bendixen A. et al.* Do audio-visual motion cues promote segregation of auditory streams? // Front. Neurosci. 2014. V. 8. P. 64.
10. *Pastore M.T., Yost W.A.* Spatial Release from Masking with a Moving Target // Front. Psychol. 2017. V. 8. P. 2238.
11. *Yost W.A., Brown C.A.* Localizing the sources of two independent noises: Role of time varying amplitude differences // J. Acoust. Soc. Am. 2013. V. 133. № 4. P. 2301.
12. *Zhong X., Yost W.A.* How many images are in an auditory scene? // J. Acoust. Soc. Am. 2017. V. 141. № 4. P. 2882.
13. *Varfolomeev A.L., Starostina L.V.* [Human auditory evoked potentials to an illusory sound image movement] // Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova. 2006. V. 92. № 9. P. 1046.

14. *Krumbholz K., Hewson-Stoate N., Schonwiesner M.* Cortical response to auditory motion suggests an asymmetry in the reliance on inter-hemispheric connections between the left and right auditory cortices // J. Neurophysiol. 2007. V. 97. № 2. P. 1649.

15. *Getzmann S.* Effects of velocity and motion-onset delay on detection and discrimination of sound motion // Hear. Res. 2008. V. 246. № 1-2. P. 44.

16. *Getzmann S.* Effect of auditory motion velocity on reaction time and cortical processes // Neuropsychologia. 2009. V. 47. № 12. P. 2625.

17. *Getzmann S., Lewald J.* Effects of natural versus artificial spatial cues on electrophysiological correlates of auditory motion // Hear. Res. 2010. V. 259. № 1-2. P. 44.

18. *Semenova V.V., Petropavlovskaia E.A., Shestopalova L.B., Nikitin N.I.* [Perception constants for delayed movement of sound stimuli] // Usp. Fiziol. Nauk. 2020. V. 5. № 2. P. 55.

19. *Shestopalova L.B., Petropavlovskaia E.A., Salikova D.A. et al.* Event-related potentials in conditions of auditory spatial masking in humans // Human Physiology. 2022. V. 48. № 6. P. 633.

20. *Shestopalova L.B., Salikova D.A., Petropavlovskaia E.A.* Auditory after-effects: influence of a stationary adapter on the perception of moving stimuli // Neurosci. Behav. Physiol. 2023. V. 53. № 7. P. 1219.

21. *Phillips D.P., Hall S.E., Boehnke S.E.* Central auditory onset responses, and temporal asymmetries in auditory perception // Hear. Res. 2002. V. 167. № 1-2. P. 192.

22. *Neuhoff J.G.* Perceptual bias for rising tones // Nature. 1998. V. 395. № 6698. P. 123.

23. *Ghazanfar A.A., Neuhoff J.G., Logothetis N.K.* Auditory looming perception in rhesus monkeys // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. V. 99. № 24. P. 15755.

24. *Hall D.A., Moore D.R.* Auditory Neuroscience: The Salience of Looming Sounds // Curr. Biol. 2003. V. 13. № 13. P. R91.

25. *Lu T., Liang L., Wang X.* Neural representations of temporally asymmetric stimuli in the auditory cortex of awake primates // J. Neurophysiol. 2001. V. 85. № 6. P. 2364.

26. *Seifritz E., Neuhoff J.G., Bilecen D. et al.* Neural processing of auditory looming in the human brain // Curr. Biol. 2002. V. 12. № 24. P. 2147.

27. *Lingner A., Pecka M., Leibold C., Grothe B.* A novel concept for dynamic adjustment of auditory space // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 8335.

28. *Middlebrooks J.C.* A Search for a Cortical Map of Auditory Space // J. Neurosci. 2021. V. 41. № 27. P. 5772.

29. *Salminen N.H., May P.J., Alku P., Tiitinen H.* A population rate code of auditory space in the human cortex // PLoS One. 2009. V. 4. № 10. P. 7600.

30. *Magezi D.A, Krumbholz K.* Evidence for opponent-channel coding of interaural time differences in human auditory cortex // J. Neurophysiol. 2010. V. 104. № 4. P. 1997.

31. *Briley P.M., Kitterick P.T., Summerfield A.Q.* Evidence for opponent process analysis of sound source location in humans // J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2013. V. 14. № 1. P. 83.

32. *Phillips D.P., Hall S.E.* Psychophysical evidence for adaptation of central auditory processors for interaural differences in time and level // Hear. Res. 2005. V. 202. № 1-2. P. 188.

33. *Dingle R.N., Hall S.E., Phillips D.P.* The three-channel model of sound localization mechanisms: interaural level differences // J. Acoust. Soc. Am. 2012. V. 131. № 5. P. 4023.

34. *Dingle R.N., Hall S.E., Phillips D.P.* The three-channel model of sound localization mechanisms: Interaural time differences // J. Acoust. Soc. Am. 2013. V. 133. № 1. P. 417.

35. *Briley P.M., Goman A.M., Summerfield A.Q.* Physiological evidence for a midline spatial channel in human auditory cortex // J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2016. V. 17. № 4. P. 331.

36. *Lee A.K., Deane-Pratt A., Shinn-Cunningham B.G.* Localization interference between components in an auditory scene // J. Acoust. Soc. Am. 2009. V. 126. № 5. P. 2543.

37. *Irvine D.R.F.* Auditory perceptual learning and changes in the conceptualization of auditory cortex // Hear Res. 2018 V. 366. P. 3.

Localization of Moving Sound Stimuli under Conditions of Spatial Masking

E. A. Petropavlovskaia[a], *, L. B. Shestopalova[a], D. A. Salikova[a]

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

**E-mail: petropavlovskaiae@infran.ru*

The aim of this study was to investigate spatial masking of noise signals in the delayed motion paradigm. Spatial effects were created by interaural level differences (ILD). Stationary maskers were located laterally or near the head midline, while test signals moved at different velocities from the head midline towards the ears, or in the opposite direction. The masking effect was measured by shifts in the perceived azimuthal positions of the starting and final points of signal trajectories, compared to their positions in silence. The perceived trajectories of all test signals shifted in the opposite direction from the masker. The masking effect was most pronounced in the spatial regions closest to the maskers, and was stronger when the signal moved towards the masker, compared to moving away from it. The final points were perceptually shifted further than the starting points. Signal velocity and masker presentation side (left or right) did not change the degree of masking.

Keywords: spatial hearing, localization task, masking, delayed motion.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 57–69

УДК 612.821

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЧТЕНИИ У ПОДРОСТКОВ. ЧАСТЬ I. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ "ЦЕНА" КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЧТЕНИИ ТЕКСТА С ЭКРАНА ЭЛЕКТРОННОГО УСТРОЙСТВА У ПОДРОСТКОВ

© 2024 г. Ю. Н. Комкова[1, *], М. М. Безруких[2], К. Ю. Бабанова[1, 3], Т. С. Рябкова[1, 3], А. Г. Усцова[1]

[1]ФГБНУ Институт развития, здоровья и адаптации ребенка, Москва, Россия

[2]Московский государственный педагогический университет, Москва, Россия

[3]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**E-mail: julie.komkova@gmail.com*

Поступила в редакцию 02.11.2023 г.
После доработки 25.11.2023 г.
Принята к публикации 08.12.2023 г.

Чтение с экрана электронного устройства (ЭУ) является значимым для подростка видом когнитивной деятельности и ее сложность отражается на висцеральных функциях. Изучены особенности функционального состояния организма по параметрам вариабельности ритма сердца (ВРС) и окуломоторной активности (ОМА) у подростков при чтении текста с экрана компьютера, что позволило провести анализ напряженности ("цены") этого вида деятельности. В исследовании приняли участие 22 подростка 15 лет (M = 15.46, SD = 0.44). Чтение текста с ЭУ у подростков сопровождалось высокой функциональной "ценой", характеризующейся снижением общей ВРС, повышением индекса напряжения и частоты сердечных сокращений, что свидетельствует о функциональном напряжении регулирующих систем в процессе когнитивной деятельности. Анализ ОМА при чтении показал различную степень вовлечения парафовеальной обработки в процесс когнитивной деятельности. Большинство (86.4%) подростков продемонстрировало пословесное чтение и невысокий процент регрессий (12.0%), что характеризует сформированность навыка чтения. В то же время, качественный анализ индивидуальных треков движений глаз указывает на неравномерность развития навыка чтения в анализируемой выборке подростков, отражающую дефицит словарного запаса и затруднения в интерпретации синтаксических конструкций. Сложности с пониманием текста возникали у 40.9% подростков. Несмотря на то, что навык чтения к этому возрасту должен быть не только хорошо сформирован, но и автоматизирован, чтение продолжает оставаться сложной когнитивной задачей. Индивидуальный анализ показателей ОМА и ВРС у подростков с разным уровнем понимания текста при чтении продемонстрировал различия в стратегиях адаптивного поведения и вариантов вегетативной реакции при выполнении сложной когнитивной задачи. Функциональная "цена" обработки информации при чтении с экрана ЭУ обеспечивается сочетанием возрастных и индивидуальных особенностей адаптации, уровнем языковой компетенции и психолингвистической сложностью текста.

Ключевые слова: чтение, подростки, сложный текст, глазодвигательная активность, автономная нервная система, вариабельность ритма сердца.

DOI: 10.31857/S0131164624020053, **EDN:** VIGRPV

Подростковый возраст является одним из самых динамичных периодов онтогенеза [1]. Физиологические изменения, происходящие в период полового созревания, делают организм подростка уязвимым к внешним воздействиям и, на фоне увеличения умственных и эмоциональных нагрузок, можно ожидать повышение "функциональной цены" учебной деятельности.

Электронные устройства (ЭУ) широко используются в повседневной жизни детьми и под-

ростками [2], а чтение с ЭУ становится доминирующим компонентом в учебной и внеучебной деятельности. Между тем влияние этого вида деятельности на познавательное развитие и функциональное состояние детей остается мало изученным. Показано, что чтение с ЭУ у детей младшей школы и 5-классников может существенно влиять на функциональное состояние (ФС) сердечно-сосудистой системы и его регуляцию [3, 4], при этом характер вегетативной нервной регуляции сердечного ритма при чтении зависит от морфо- и психолингвистической сложности текста [3].

Подобные исследования с подростками сосредоточены на оценке влияния общего времени проведенного за ЭУ на показатели физического и когнитивного развития [5, 6]. Есть данные сравнительного анализа функционального состояния при чтении с разного вида носителей информации [7], где показана выраженная вегетативная реакция при чтении с ЭУ. Подобные результаты получены и на взрослых [8].

Когнитивная сложность процесса чтения, длительность и сложность формирования навыка определяют высокую чувствительность всех его характеристик к изменениям условий деятельности. Поскольку чтение с экрана ЭУ существенно меняет условия и процесс чтения традиционной книги, увеличение практики использования цифрового формата для чтения среди детей и подростков предъявляет определенные требования к сформированности навыка чтения.

В среднем, к 10-12 годам происходит стабилизация паттерна чтения по показателям окуломоторной активности [9]. Основные изменения, связанные с развитием навыка чтения и освоением языка, включают уменьшение длительности фиксаций [10, 11], формирование более точных переходов на новую строку [12], и возрастание роли парафовеального просмотра. Несмотря на это, многочисленные исследования свидетельствуют о трудностях в понимании прочитанного среди детей подросткового возраста [13, 14], что может не только напрямую влиять на успешность обучения, но и создавать высокое функциональное напряжение. Поэтому, несмотря на предполагаемую сформированность механизмов окуломоторной активности (ОМА) у подростков, у них могут сохраняться индивидуальные затруднения, связанные с различными компонентами данной когнитивной деятельности, которые будут проявляться в параметрах ОМА.

На фоне снижения регуляции и контроля произвольной деятельности, а также эффективности когнитивных функций в подростковом возрасте, определяющих затруднения в реализации когнитивных навыков [15], изучение процесса чтения у данной целевой группы особенно интересно.

Изучение закономерностей развития адаптационных ресурсов у нормотипичных детей в свете возрастающей цифровизации образовательного процесса позволит составить представление об уровне функциональных возможностей приспособительных реакций в период подросткового возраста.

Можно предположить, что сочетание возрастных особенностей подростков и трудностей при реализации ими сложного когнитивного навыка — чтения с экрана ЭУ могут создавать дополнительное функциональное напряжение.

Эта гипотеза положена в основу настоящего исследования, цель которого состоит в изучении функциональной “цены” сложной когнитивной нагрузки при чтении и анализе ОМА (при чтении с экрана ЭУ сложного текста) учащимися 9 класса (15 лет).

Среди задач исследования наиболее значимыми являлись: оценка характера вегетативной нервной регуляции сердечного ритма и параметров глазодвигательной активности при чтении у подростков, а также выявление особенностей в понимании прочитанного текста.

МЕТОДИКА

В исследовании функционального состояния при чтении текста с ЭУ принимали участие подростки 15 лет ($M = 15.46$, $SD = 0.44$; $n = 22$, 63.6% — девочек) с письменного согласия родителей.

Все подростки, согласно данным медицинских карт, относились к I–II группам здоровья, не имели выраженных трудностей письма и чтения. Исследование проводили в первой половине дня (с 9 до 13 ч), в период наибольшей активности физиологических функций. Регистрацию электрокардиографии (ЭКГ) и глазодвигательной активности проводили с каждым участником индивидуально согласно дизайну, представленному на рис. 1.

Опрос включал вопросы по содержанию прочитанного фрагмента текста (до 5) с возможностью развернутого устного ответа. Оценку степени понимания текста детьми проводили экспертно по шкале от 0 до 4 баллов.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и обработка вариабельности ритма сердца (ВРС). Регистрацию ЭКГ осуществляли во II стандартном отведении с помощью прибора “Полиспектр-12” (Россия). Этапы исследования и их последовательность, в ходе которых проводили регистрацию ЭКГ, представлены на рис. 1. В экспериментальной ситуации 2 (чтение), одновременно с записью ЭКГ, проводили регистрацию ОМА. Для исследования автономной нервной регуляции сердечного ритма по параметрам ВРС анализировали 3–5-минутную запись ЭКГ.

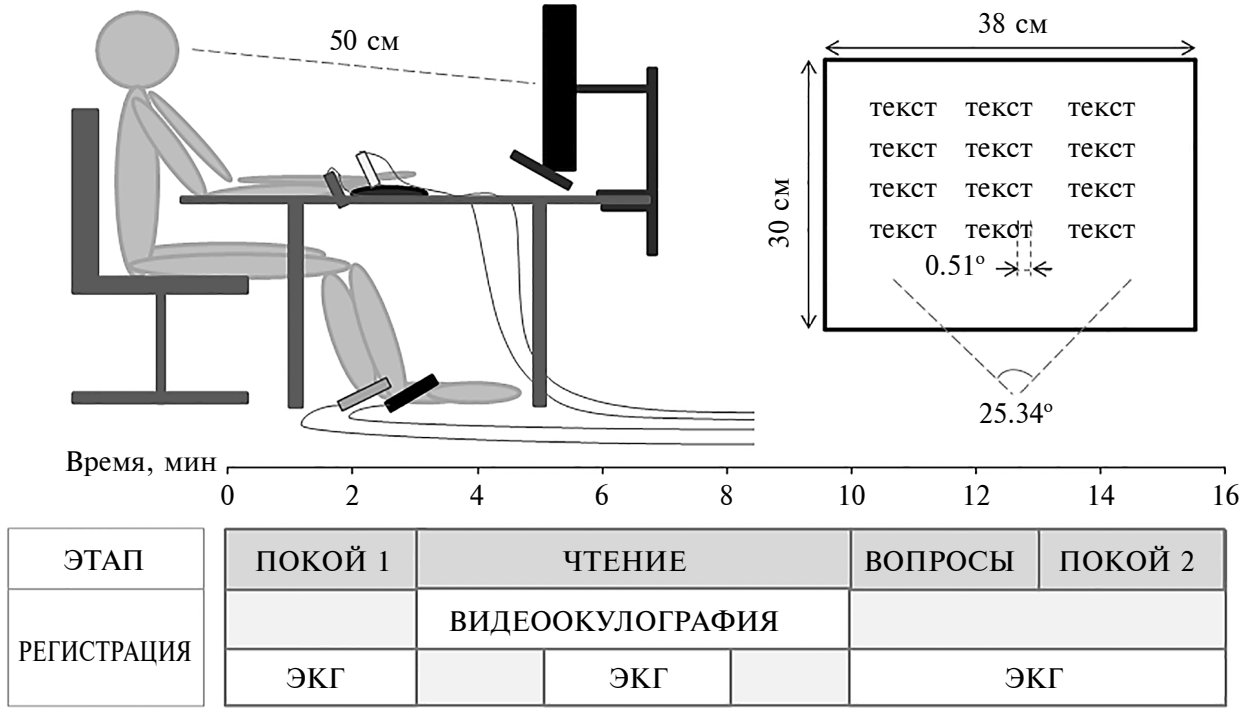


Рис. 1. Дизайн экспериментального исследования.
Чтение теста с экрана электронного устройства (ЭУ) у подростков 15 лет.

Анализ ВРС проводили в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными группой российских авторов [16] и стандартом Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электростимуляции и электрофизиологии [17]. При проведении временного анализа ВРС проводили вычисление следующих показателей: *RRNN* (мс) – средняя длительность нормальных интервалов *RR*; *SDNN* (мс) – стандартное отклонение величин нормальных интервалов *RR* за рассматриваемый временной отрезок; *RMSSD* (мс) – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных интервалов *NN*; pNN_{50} (%) – процент NN_{50} (NN_{50} – количество пар последовательных интервалов *NN*, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи) от общего количества последовательных интервалов, полученный за весь период записи; *CV* (%) – коэффициент вариации.

При проведении спектрального анализа ВРС оценивали следующие параметры спектрограммы: *HF* (мс^2) – мощность спектра в диапазоне высоких частот (0.15–0.4 Гц); *LF* (мс^2) – мощность спектра в диапазоне низких частот (0.04–0.15 Гц); очень низкочастотные колебания — *VLF* (мс^2) – мощность спектра в диапазоне 0.003–0.04 Гц. *TP* (мс^2) – общая мощность спектра или полный спектр частот, характеризующих ВРС. *LF*/*HF* (у.е.) – отношение низкочастотной составляющей спектра к высокочастотной. Анализировали также частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) и индекс напряжения (ИН, у.е.).

Регистрация и обработка окуломоторной активности. Бинокулярную регистрацию ОМА осуществляли при помощи метода видеоокулографии с элементами фотоэлектрического метода на установке *Eyegaze Analyzing System* фирмы "*Interactive Mind*" с использованием программы *NYAN* (версия 1.3.0.20). Скорость съемки каждой видеокамеры (частота опроса) составляет 60 Гц. При переменном опросе частота составляет 120 Гц (~1 кадр в 8 мс).

Показатели ОМА, анализируемые в настоящей работе, отобраны на основе результатов ранее проведенных работ [11, 18], продемонстрировавших связь этих показателей со сложностью текста и навыком чтения. Дополнительно рассчитывали параметры перехода на новую строку, такие как длительность предстроковой фиксации, совершаемой на последнем слове предыдущей строки, а также процент переходов с дополнительной корректирующей саккадой перед установочной фиксацией. Согласно литературным данным значения этих показателей отличаются у взрослых и детей [12].

Схема разметки показателей ОМА на восстановленном треке представлена на рис. 2.

Для исключения фиксаций, не связанных с чтением, проводили их фильтрацию в диапазоне

Рис. 2. Фрагмент разметки параметров движений глаз при чтении текста (пример восстановленного трека окуломоторной активности (ОМА)).

80–800 мс. Ориентируясь на методику, представленную в работе [19], при анализе ОМА короткие переходы на новую строку не учитывали; в анализ вошли переходы больше 14.19 угл. град.

Стимульным материалом в настоящем исследовании являлся текст учебника 9 класса “Обществознание” [20]. Выбор текста определяли психолингвистической сложностью текста, а также отсутствием специальных терминов, понятий, формул, требующих особой подготовки читателя. Участники исследования не были знакомы с содержанием текста.

Материалы для чтения были подготовлены в соответствие с нормами СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 при чтении текста с экранов ЭУ. Выравнивание текста проводили по левому краю для сохранения одинакового расстояния между словами.

Опираясь на выделенные в исследовании В.В. Иванова [21] морфо- и психолингвистические показатели, была проведена оценка степени “сложности” текста. Выявили, что в среднем предложения содержали 17.28 слов длиной 6.61 символов; из них 51.68% предложений — сложные, отношение количества лемм к количеству слов составляло 96.27%. Расчет интегральных метрик сложности (удобочитаемости) текста, адаптированных для русского языка [21, 22] показал: коэффициент Колемана-Лиау составил 22.59 баллов, коэффициент Флеша — 10.58 баллов, коэффициент Флеша-Кинкайд — 16.42 баллов. Результаты проведенного анализа позволили считать этот текст сложным для подростков.

Статистическая обработка данных. Статистическую оценку групповых различий временных и спектральных показателей ВРС, описанных выше, осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Выбор данного критерия был продиктован объемом анализируемой выборки подростков, а также характером распределения анализируемых переменных. Большинство анализируемых показателей сердечного ритма имело распределение отличное от нормального, вычисляли медиану (*ME*) и интерквартильный размах (25-й — *Q*1 и 75-й — *Q*3 квартили). Результаты статистической значимости множественных сравнений подвергали корректировке (*p-values*) методом контроля за *false discovery rate* (*FDR*) [23].

Показатели ОМА представлены как среднее по группе ± ошибка среднего (коэффициент вариации, выраженный в %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональное состояние при чтении с экрана ЭУ у подростков. Одним из ресурсозатратных когнитивных процессов, который требует значительного включения физических и интеллектуальных возможностей, является чтение с экрана ЭУ. В настоящем иследовании основное внимание было обращено на анализ вегетативного обеспечения исследуемой когнитивной деятельности и на анализ показателей ОМА у подростков в целом по группе.

Вегетативное обеспечение когнитивной деятельности. Исследования, посвященные оценке влияния когнитивной деятельности на функциональное состояние организма при чтении, малочисленны [3, 8]. Выявлена зависимость характера вегетативной реакции от морфо- и психолингвистической сложности текста у детей младшего школьного возраста [3]. Подобные исследования с участием детей подросткового возраста не были найдены. Важно понимать, что в пубертатный период происходят значительные морфологические и функциональные перестройки в механизмах регуляции кровообращения и дыхания [1], что делает ребенка уязвимым к повышенным умственным и физическим нагрузкам.

Физиологический ответ на когнитивные нагрузки реализуется через структуры центральной нервной системы и включение информационных и метаболических процессов деятельности организма. Интересной представляется оценка вегетативной реакции у подростков, когда навык уже достаточно сформирован. Вероятно, физиологическая реакция детского организма будет различаться в зависимости от объема или вида когнитивной нагрузки.

Активность вегетативной нервной системы, обеспечивающей адаптацию организма к когнитивной деятельности в нашем исследовании, оценивалась по показателям временного и спектрального анализа ВСР. Анализ изменений показателей ВСР в процессе чтения сложного текста по сравнению с исходными данными в состоянии покоя, выявил значимые изменения большинства показателей (рис. 3). Динамика изменений значений всех спектральных показателей при чтении текста направлена в сторону снижения. Значимые различия выявлены для всех показателей спектра (рис. 3), что отражается на показателе общей мощности (*TP*), который также снижался (покой — 3707.50; 2263.50; 5037.25; чтение — 1738.00; 1365.00; 3890.00; $p = 0.036$ (далее по тексту уровень значимости при $FDR = 0.1$).

Как видно из рис. 3, доминирующими или наиболее лабильными в процессе реагирования сердечного ритма на нагрузку и восстановительный период в спектре сердечного ритма являлись *VLF*-волны. Сложность в интерпретации спектрального диапазона ВРС очень медленных колебаний проявляется в многообразии физиологических свойств, присущих этому диапазону [24].

На основании результатов исследований этого диапазона с помощью разных видов анализа, показано, что *VLF* отражает центральные механизмы вегетативной регуляции и адаптации [25]. Активное “включение” гуморально-метаболических влияний может быть связано и с эндокринными перестройками в этом возрасте.

Несмотря на то, что вклад низкочастотных волн снижался, баланс *LF*/*HF* при чтении сложного текста по сравнению с покоем характери-

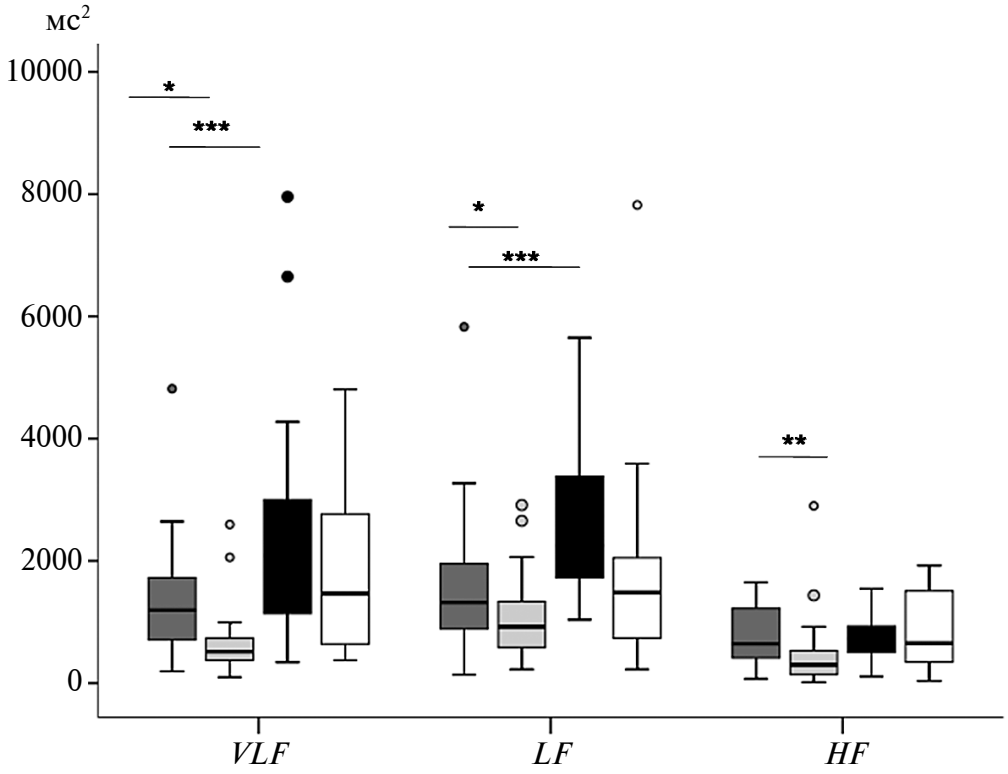


Рис. 3. Изменение спектральных показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) в процессе экспериментального исследования у подростков 15 лет.
По оси абсцисс — показатели, по оси ординат — значения. Столбики — период исследования: темно-серые — покой, светло-серые — чтение текста, черные — ответы на вопросы, белые — восстановление (покой 2). Верхняя и нижняя границы каждого прямоугольника — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентили соответственно), горизонтальная линия внутри — медиана (50-й процентиль), концы отрезков — 10-й и 90-й процентили, точки — индивидуальные значения в выборке. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$. p-values значимое при $FDR = 0.1$ коррекции на множественные сравнения.

зовался их преобладанием в спектре ритма сердца (покой — 2.3; 1.4; 3.5; чтение- 3.2; 1.4; 6.7; $p = 0.085$), что обусловлено изначально преобладанием данного типа волн. Необходимо отметить, что *LF* компонент в литературе связывается с воздействием на ритм сердца как симпатических, так и парасимпатических влияний [26].

Как видно из рис. 4, аналогичная динамика изменений прослеживается и в значениях временных показателей, которые при чтении также снижаются. Наблюдаемые изменения в значениях вагус-опосредованных временных и спектральных показателей ВРС (*HF*, *RMSSD*, *SDNN*, pNN_{50}) можно рассматривать как один из вариантов адаптации, обеспечивающий выполнение сложной когнитивной задачи. В работе [27] снижение тонуса блуждающего нерва объясняется усилением компенсаторных возможностей.

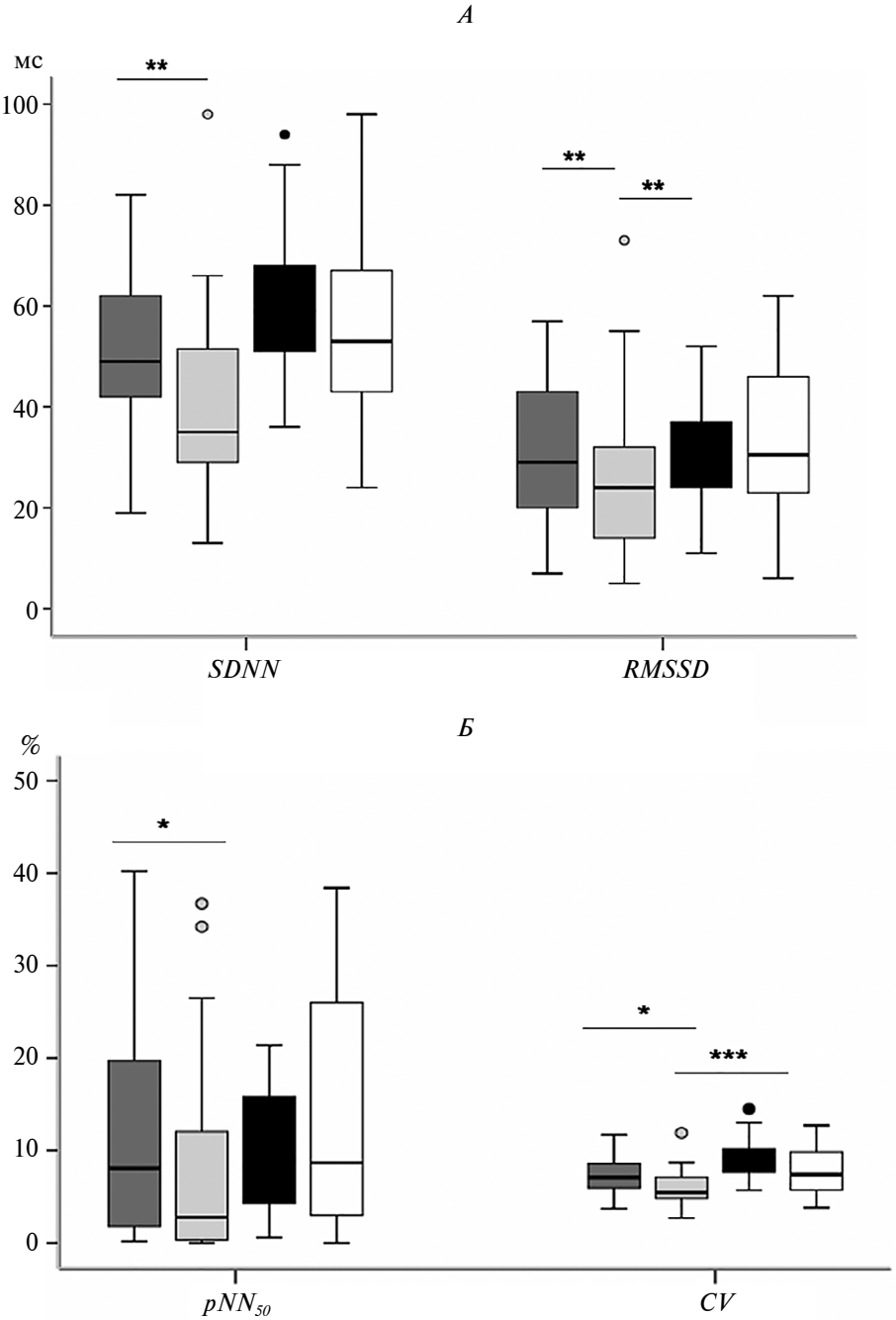


Рис. 4. Изменение временных (*А*, *Б*) показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) в процессе экспериментального исследования у подростков 15 лет.
Обозначения см. рис. 3.

На фоне снижения общей вариабельности у подростков отмечалось увеличение ЧСС (покой — 84.00; 76.00; 94.00; чтение — 93.00; 77.00; 105.00; $p = 0.025$) и ИН (покой — 91.00; 57.67; 107.3; чтение — 216.00; 89.70; 267.00; $p = 0.026$). Выраженный скачок ИН наблюдался в 82.0% случаев.

Сниженная ВРС в литературе рассматривается, как сниженная способность адаптироваться к требованиям окружающей среды и стрессовым факторам [28]. Наблюдаемая в настоящем исследовании вегетативная реакция может говорить о "значимости" даже непродолжительной (7-минутной) когнитивной нагрузки (чтение) для подростков, которая вызывает существенные изменения в ФС регулирующих систем организма.

Вопросы по содержанию текста вызвали выраженную вегетативную реакцию, характеризующуюся ростом ряда временных и спектральных показателей (рис. 3 и 4). При этом средний уровень понимания составил 58.64 ± 3.85 (30.82)%.

Восстановительный период характеризовался тем, что большинство временных и спектральных показателей остались выше значений показателей исходного уровня, что так же свидетельствует о "значимости" когнитивной нагрузки, которая вызвала повышенное функциональное напряжение.

Таким образом, по данным проведенного исследования, характер реагирования спектра сердечного ритма, а также динамика изменений значений временных показателей ВРС при чтении с ЭУ и в восстановительном периоде у подростков свидетельствует о высокой функциональной "цене" этого вида когнитивной деятельности.

Одновременная с ВРС регистрация ОМА позволила провести анализ направленности глазодвигательной активности при чтении.

Анализ параметров движений глаз показал, что средняя скорость чтения составляла 2.0 ± 0.43 (33.5) слова в секунду или 12.96 ± 2.76 (36.03) символов в секунду. Объем прочитанного за 7 мин материала составил 1571.36 ± 335.02 (16.39) слов.

При этом у подростков преобладало восприятие текста по словам, в среднем на слово приходится 1.42 ± 0.30 (28.87) фиксаций, 0.53 ± 0.11 (30.19) фиксаций на слог, 0.23 ± 0.05 (30.43) фиксаций на букву. Несформированность восприятия текста по словам наблюдалась только у трех подростков, которые совершали в среднем две фиксации на слово.

Продолжительность прогрессивных фиксаций, совершаемых по направлению чтения, которая отражает процессы орфографического, фонологического, морфологического, лексического и семантического распознавания слова, у подростков составляла 235.03 ± 50.11 (10.22) мс. Амплитуда саккад, совершаемых по направлению чтения, достигала 4.17 ± 0.89 (18.71) угл. град, что, с учетом длины слов, отражает достаточно беглое пословесное чтение. Процент регрессивных саккад варьировал по группе, однако в среднем был близок к уровню этого показателя у взрослых [29], составляя 13.38 ± 2.85 (33.71)%. Амплитуда регрессивных саккад (4.05 ± 1.86 (22.72) угл. град) указывает на преобладающие возвраты к предыдущему слову, что может быть связано со сложностью понимания текста.

Известно, что по мере развития навыка чтения, параметры перехода на новую строку меняются [12]. Переход на новую строку осуществляется в два этапа. Первый этап включает предстроковую фиксацию. На этом этапе, помимо обработки последнего слова, происходит планирование перехода на новую строку и подготовка длинной саккады, т.е. переход от лексической обработки к зрительно-пространственному ориентированию. На втором этапе осуществляется фиксирование взора в начале строки — установочная фиксация.

Как показали результаты настоящего исследования, у подростков длительность предстроковых фиксаций (первый этап) составляла 213.05 ± 45.42 (11.06) мс, что в среднем на 22 мс меньше, чем длительность прогрессивных фиксаций, что согласуется с литературными данными, полученными у детей и взрослых при чтении на английском языке [12].

Длительность установочной фиксации (второй этап) у подростков составляла 285.08 ± 60.78 (16.2) мс, что на 50 мс больше длительности прогрессивных фиксаций. У взрослых читателей также наблюдается бóльшая длительность установочных фиксаций, по сравнению с фиксациями внутри строки, что может быть обусловлено "ценой" активного использования парафовеальной обработки [30], которая вносит свой вклад в алгоритмы распознавания слова [31] и может приводить к уменьшению последующей фиксации [32]. Парафовеальная обработка может зависеть и от частотности слов, их предсказуемости и в некоторых случаях может приводить к пропуску слов в предложении [33–35]. Возраст, в котором происходит активное вовлечение парафовеальной обработки в процесс перехода на новую строку, продолжает обсуждаться в литературе. Так, при чтении на английском языке у детей младшего школьного возраста активного вовлечения парафовеальной обработки не отмечено [12], в то время как при чтении на русском языке у детей того же возраста наблюдается увеличение длительности установочных фиксаций [11].

Помимо обозначенных двух этапов перехода на новую строку, при чтении возможны промежуточные фиксации (строковые), сопровождае-

мые корректирующей саккадой к установочной фиксации. Как показали результаты нашего исследования, у подростков доля таких переходов высока — 53.38 ± 11.38 (44.01%), у трех детей корректирующие саккады встречались менее чем в 30.0% случаев и только у одного — менее 12.0%. Длительность строковых фиксаций составляла 168.75 ± 35.98 (13.61) мс, что на 66 мс меньше длительности фиксаций внутри строки. Аналогичные различия в показателях ОМА наблюдались и при чтении на английском языке [12].

Переход на новую строку с корректирующей саккадой в литературе чаще рассматривается как моторная ошибка [34], а наблюдаемые вариации этого показателя среди подростков могут свидетельствовать о разной степени сформированности моторной составляющей чтения. Как показали исследования, у детей доля таких переходов выше, чем у взрослых, при этом и у детей и у взрослых, длительность строковой фиксации короче, чем прогрессивной [12]. Существуют также данные, которые указывают на предварительную обработку слова во время дополнительной фиксации [21]. В связи с этим, мы проанализировали длительность следующей за коррекцией фиксации, которая при чистом переходе была бы установочной. Оказалось, что длительность этой фиксации была близка к таковой у саккад внутри строки 232.92 ± 49.66 (15.12) мс. Наши результаты косвенно подтверждают предположения о том, что бóльшая длительность установочной фиксации без коррекции обусловлена ценой отсутсвия парафовеального просмотра при чтении первого слова и что дополнительная (строковая) фиксация включает некоторую предобработку слова. При наложении таких эффектов обработка первого слова, предположительно, происходит в обычном режиме, как и других слов в строке.

Проведенный анализ указывает на то, что глазодвигательная активность у подростков в возрасте 15 лет при чтении сложного текста с ЭУ характеризуется сформированностью пословесного чтения, активным вовлечением парафовеальной обработки текстовой информации, показателями длительностей фиксаций и амплитуды саккад близкими к показателям взрослых читателей, что свидетельствует о процессе совершенствования навыка чтения.

Индивидуальные варианты функционального состояния и окуломоторной активности у подростков при чтении с экрана ЭУ. Вариации показателей окуломоторной активности при чтении и разный характер вегетативного обеспечения этой деятельности у подростков 15 лет позволяют рассмотреть индивидуальные возможности функционального реагирования при реализации когнитивной деятельности (чтение сложного текста) с учетом понимания текста.

На рис. 5 представлены восстановленные треки для двух детей, которые демонстрировали трудности при чтении, при этом уровень понимания был разным и профиль вегетативной активации в процессе выполнения задания также имел свои особенности.

Общим в показателях ОМА для подростков, демонстрирующих трудности понимания текста были дополнительные фиксации на последнем слове строки.

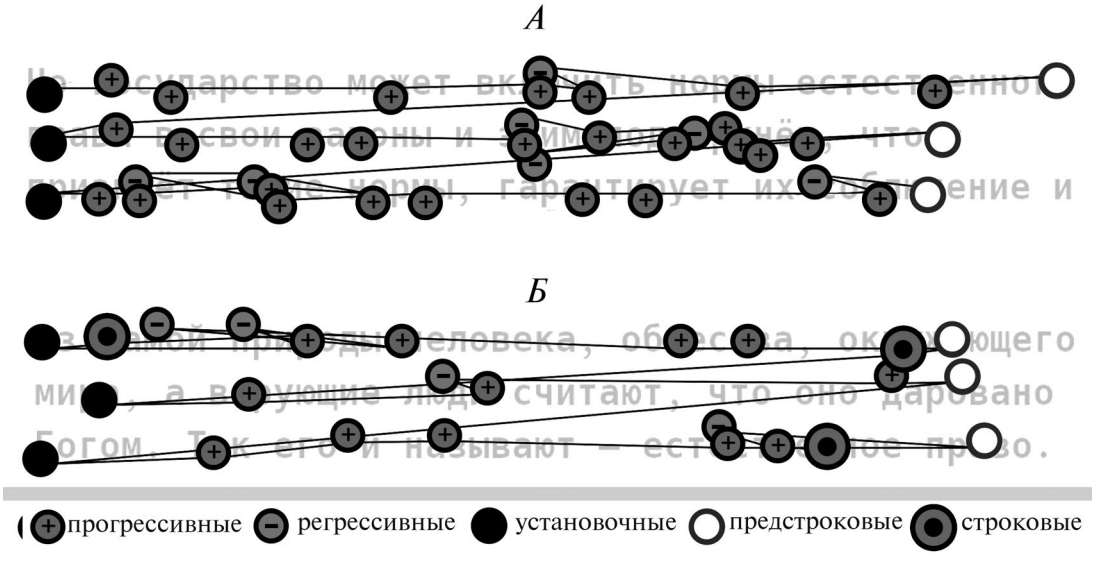


Рис. 5. Фрагменты восстановленного трека у подростков 15 лет с разной степенью понимания текста. *А* — низкое понимание (30.0%), *Б* — высокое понимание (90.0%).

Случай А. Первый подросток продемонстрировал 30.0% понимания, прочитал 839 слов, совершая в среднем 1.72 фиксации на слово. Амплитуда прогрессивных саккад составила 4.04 угл. град, длительность фиксаций — 244.04 мс. В процессе чтения 61.9% переходов на новую строку включали дополнительную корректирующую саккаду, длительность предстроковых фиксаций составила 230.57 мс, совершено 17.05 регрессий. Большая длительность предстроковой фиксации и характер возвратов позволяет предположить у этого ребенка трудности с объединением отдельных строк и сложных синтаксических конструкций в предложение. При этом амплитуда регрессивных саккад (5.41 угл. град), превышающая амплитуду прогрессивных саккад, указывает на преобладание возвратов к предлогу перед предыдущим словом или к окончанию предшествующего слова, что также может быть связано с трудностями в интерпретации синтаксиса и соотношения отдельных слов и частей предложения между собой.

Анализ ВРС выявил у этого школьника типичную для большинства детей (в целом по анализируемой группе подростков 15 лет в настоящем исследовании) вегетативную реакцию: снижение общей вариабельности, отражающееся как в показателях временных (*RRNN*, *SDNN*, *RMSSD*), так и спектральных (*TP*, *VLF*, *LF*, *HF*), что свидетельствует о функциональном напряжении регулирующих систем. При этом значение ИН существенно не меняется, но характеризуется изначально высоким уровнем (перед чтением — 218 у.е.), что свидетельствует о повышенном функциональном напряжении уже в процессе готовности к предстоящей когнитивной деятельности.

Случай Б. Второй испытуемый продемонстрировал 90.0% понимания, прочитав 764 слова, совершая в среднем 2.07 фиксации на слово. Амплитуда прогрессивных саккад составила 3.33 угл. град, длительность фиксаций — 229.43 мс. В процессе чтения 50.0% переходов на новую строку включали дополнительную корректирующую саккаду. Длительность предстроковых фиксаций составила 217.29 мс, было совершено 22.69 регрессий.

Количество фиксаций на слово, а также амплитуда регрессий, близкая к амплитуде прогрессивных саккад, указывает на перечитывание отдельных слов, что, возможно, связано как с лексическими и фонетическими свойствами слова, так и с определением его роли в предложении.

Анализ ВРС выявил у этого ребенка вегетативную реакцию, характеризующуюся ростом общей мощности спектра за счет гуморально-метаболических влияний и повышения тонуса симпатической нервной системы на фоне снижения парасимпатической активности. При этом ИН увеличился в 2.5 раза (с 80 до 217 у.е.). Наблюдаемая вегетативная реакция во время когнитивной деятельности, с одной стороны, вполне типична при выполнении задач [36], выраженность которой может быть обусловлена исходно низкой активностью симпатических нервных влияний на сердечный ритм. В то же время выраженный прирост значений *TP* и ИН свидетельствует о значительном функциональном напряжении уже в процессе чтения.

Проведенный анализ индивидуальных значений параметров ОМА и динамики показателей ВРС при чтении у подростков с разным пониманием текста свидетельствует о разной функциональной “цене” реализации сложной когнитивной деятельности. Особенности глазодвигательной активности свидетельствуют о разной степени сформированности навыка чтения. Наблюдаемые вариации вегетативной реакции могут свидетельствовать о высокой степени индивидуальности адаптационного реагирования и регуляции на когнитивную нагрузку.

ВЫВОДЫ

1. Чтение текста с экрана монитора сопровождается высокой функциональной “ценой” регулирующих систем, характеризующейся снижением общей ВРС, повышением ИН и ЧСС.

2. Глазодвигательная активность у подростков в возрасте 15 лет при чтении сложного текста характеризуется близкими к дефинитивному уровню показателями, сформированностью пословесного чтения, активным вовлечением парафовеальной обработки.

3. Качественный анализ треков движений глаз указывает на неравномерность развития навыка чтения у подростков 15 лет. Эта вариативность может быть связана с дефицитом словарного запаса и затруднениями в интерпретации синтаксических конструкций.

4. Анализ глазодвигательной активности и характер вегетативной нервной реакции у подростков свидетельствует о том, что чтение продолжает оставаться сложной когнитивной задачей для детей этого возраста.

5. Анализ индивидуальных показателей вариабельности сердечного ритма и глазодвигательной активности у подростков свидетельствует о различиях в индивидуальных стратегиях адаптивного реагирования и вариантах вегетативной реакции при выполнении сложной когнитивной задачи.

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

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены

Комиссией по этике Ученого совета Института возрастной физиологии РАО (Москва), протокол № 1 от 05.10.2020 г.

Информированное согласие. Перед началом исследования каждый родитель участника дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

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

Вклад авторов в публикацию. Концепция и дизайн исследования — М.М. Безруких, сбор и обработка данных в части ВРС — Ю.Н. Комкова, А.Г. Усцова, сбор и обработка данных в части ОМА — К.Ю. Бабанова, Т.С. Рябкова, подготовка иллюстраций — Ю.Н. Комкова, К.Ю. Бабанова, Т.С. Рябкова, написание и редактирование рукописи — М.М. Безруких, Ю.Н. Комкова, К.Ю. Бабанова, Т.С. Рябкова, ответственность за целостность всех частей статьи — Ю.Н. Комкова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Фарбер Д.А., Семенова Л.К., Алферова В.В. и др.* Физиология подростка. М.: Педагогика, 1988. 208 с.
2. *Korcz A., Krzysztoszek J., Bronikowski M. et al.* Associations between physical activity, screen time, sleep time and selected academic skills in 8/9-year-old children // BMC Public Health. 2023. V. 23. № 1. P. 1335.
3. *Безруких М.М., Комкова Ю.Н., Иванов В.В.* Вегетативная регуляция сердечного ритма и особенности окуломоторной активности у мальчиков и девочек 8–9 лет при чтении текстов различной сложности // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 4. С. 5.
4. *Thomas S.A., Lynch J.J., Friedmann E. et al.* Blood pressure and heart rate changes in children when they read aloud in school // Public Health Rep. 1984. V. 99. № 1. P. 77.
5. *Marciano L., Camerini A.-L., Morese R.* The Developing Brain in the Digital Era: A Scoping Review of Structural and Functional Correlates of Screen Time in Adolescence // Front. Psychol. 2021. V. 12. P. 671817.
6. *Dahlgren A., Sjöblom L., Eke H. et al.* Screen time and physical activity in children and adolescents aged 10–15 years // PloS One. 2021. V. 16. № 7. P. e0254255.
7. *Кучма В.Р., Текшева Л.М., Вятлева О.А., Курганский А.М.* Физиолого-гигиеническая оценка восприятия информации с электронного устройства для чтения (ридера) // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92. № 1. С. 22.
8. *Bando S., Asano H., Nozawa A.* Analysis of Physiological Effect of Reading Books by Paper and Electronic Medium // Electron. Commun. Japan. 2017. V. 100. № 5. P. 44.
9. *Justino J., Kolinsky R.* Eye movements during reading in beginning and skilled readers: Impact of reading level or physiological maturation? // Acta Psychol. 2023. V. 236. P. 103927.
10. *Blinnikova I.V., Rabeson M.D., Izmalkova A.I.* Eye movements and word recognition during visual semantic search: differences between expert and novice language learners // Psychology in Russia: State of the Art. 2019. V. 12. № 1. P. 129.
11. *Безруких М.М., Адамовская О.Н., Иванов В.В., Филиппова Т.А.* Особенности зрительного восприятия и окуломоторной активности во время чтения у детей 7–10 лет с разным уровнем сформированности читательского навыка // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 6. С. 27.
12. *Parker A.J., Slattery T.J., Kirkby J.A.* Return-sweep saccades during reading in adults and children // Vision Res. 2019. V. 155. P. 35.
13. *Oslund E.L., Clemens N.H., Simmons D.C., Simmons L.E.* The direct and indirect effects of word reading and vocabulary on adolescents' reading comprehension: Comparing struggling and adequate comprehenders // Read. Writ. 2018. V. 31. P. 355.
14. *Nippold M.A.* Reading Comprehension Deficits in Adolescents: Addressing Underlying Language Abilities // Lang. Speech Hear. Serv. Sch. 2017. V. 48. № 2. P. 125.
15. Регуляция поведения и когнитивной деятельности в подростковом возрасте / Мозговые механизмы // Под ред. Мачинской Р.И., Фарбер Д.А. М.: Изд-во Московского психолого-социального университета, 2023. 615 с.
16. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестник аритмологии. 2002. № 24. С. 65.
17. *Malik M.* Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. V. 93. № 5. P. 1043.
18. *Безруких М.М., Адамовская О.Н., Иванов В.В.* Особенности зрительного восприятия и окуломоторной активности у первоклассников при чтении текстов различной сложности // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 2. С. 56.
19. *Slattery T.J., Parker A.J.* Return sweeps in reading: Processing implications of undersweep-fixations // Psychon. Bull. Rev. 2019. V. 26. № 6. P. 1948.
20. *Боголюбов Л.Н., Лазебникова А.Ю., Лобанов И.А. и др.* Обществознание. 9 класс: учеб. для общеобразоват. организаций. М.: Просвещение, 2021. 224 с.
21. *Иванов В.В.* К вопросу о возможности использования лингвистических характеристик сложности текста при исследовании окуломоторной активности при чтении у подростков // Новые исследования. 2013. № 1 (34). С. 42.

22. *Оборнева И.В.* Автоматизация оценки качества восприятия текста // Вестник МГПУ. Серия: Информатика и информатизация образования. 2005. № 5. С. 86.

23. *Benjamini Y., Hochberg Y.* Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol. 1995. V. 57. № 1. P. 289.

24. *Usui H., Nishida Y.* The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task // PloS One. 2017. V. 12. № 8. P. e0182611.

25. *Флейшман А.Н., Кораблина Т.В., Петровский С.А., Мартынов И.Д.* Сложная структура и нелинейное поведение very low frequency вариабельности ритма сердца: модели анализа и практические приложения // Изв. вузов "ПНД". 2014. Т. 22. № 1. С. 55.

26. *Ng J., Sundaram S., Kadish A.H., Goldberger J.J.* Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. V. 297. № 4. P. H1421.

27. *Mizuno K., Tanaka M., Yamaguti K. et al.* Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity // Behav. Brain Functions. 2011. V. 7. P. 17.

28. *Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L.* A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // Front. Psychol. 2014. V. 5. P. 1040.

29. *Rayner K.* Eye movements in reading and information processing: 20 years of research // Psychol. Bull. 1998. V. 124. № 3. P. 372.

30. *Rayner K.* Visual attention in reading: Eye movements reflect cognitive processes // Mem. Cognit. 1977. V. 5. № 4. P. 443.

31. *Schotter E.R., Tran R., Rayner K.* Don't believe what you read (only once): Comprehension is supported by regressions during reading // Psychol. Sci. 2014. V. 25. № 6. P. 1218.

32. *Dimigen O., Kliegl R., Sommer W.* Trans-saccadic parafoveal preview benefits in fluent reading: a study with fixation-related brain potentials // NeuroImage. 2012. V. 62. № 1. P. 381.

33. *Plummer P., Rayner K.* Effects of parafoveal word length and orthographic features on initial fixation landing positions in reading // Attent. Percept. Psychophys. 2012. V. 74. № 5. P. 950.

34. *Veldre A., Andrews S.* Parafoveal preview effects depend on both preview plausibility and target predictability // Q. J. Exp. Psychol. 2018. V. 71. № 1. P. 64.

35. *Parker A.J, Kirkby J.A, Slattery T.J.* Undersweep fixations during reading in adults and children // J. Exp. Child. Psychol. 2020. V. 192. P. 104788.

36. *Weissman D.G., Mendes W.B.* Correlation of sympathetic and parasympathetic nervous system activity during rest and acute stress tasks // Int. J. Psychophysiol. 2021. V. 162. P. 60.

REFERENCES

1. *Farber D.A., Semenova L.K., Alferova V.V. et al.* [Physiology of adolescent]. M.: Pedagogika, 1988. 208 p.

2. *Korcz A., Krzysztoszek J., Bronikowski M. et al.* Associations between physical activity, screen time, sleep time and selected academic skills in 8/9-year-old children // BMC Public Health. 2023. V. 23. № 1. P. 1335.

3. *Bezrukikh M.M., Komkova Y.N., Ivanov V.V.* Autonomic regulation of heart rate and distinctive features of oculomotor activity in eight- to nine-year-old boys and girls during the reading of texts of different complexities // Human Physiology. 2018. V. 44. № 4. P. 361.

4. *Thomas S.A., Lynch J.J., Friedmann E. et al.* Blood pressure and heart rate changes in children when they read aloud in school // Public Health Rep. 1984. V. 99. № 1. P. 77.

5. *Marciano L., Camerini A.-L., Morese R.* The Developing Brain in the Digital Era: A Scoping Review of Structural and Functional Correlates of Screen Time in Adolescence // Front. Psychol. 2021. V. 12. P. 671817.

6. *Dahlgren A., Sjöblom L., Eke H. et al.* Screen time and physical activity in children and adolescents aged 10-15 years // PloS One. 2021. V. 16. № 7. P. e0254255.

7. *Kuchma V.R., Teksheva L.M., Vyatleva O.A., Kurganskij A.M.* [Physiological and hygienic assessment of perception of the information from electronic device for reading (reader)] // Gig. Sanit. 2013. V. 92. № 1. P. 22.

8. *Bando S., Asano H., Nozawa A.* Analysis of Physiological Effect of Reading Books by Paper and Electronic Medium // Electron. Commun. Japan. 2017. V. 100. № 5. P. 44.

9. *Justino J., Kolinsky R.* Eye movements during reading in beginning and skilled readers: Impact of reading level or physiological maturation? // Acta Psychol. 2023. V. 236. P. 103927.

10. *Blinnikova I.V., Rabeson M.D., Izmalkova A.I.* Eye movements and word recognition during visual semantic search: differences between expert and novice language learners // Psychology in Russia: State of the Art. 2019. V. 12. № 1. P. 129.

11. *Bezrukikh M.M., Adamovskaya O.N., Ivanov V.V., Filippova T.A.* Visual perception and oculomotor activity during reading tasks of varying complexity in children aged 7–10 years // Human Physiology. 2019. V. 45. № 6. P. 596.

12. *Parker A.J., Slattery T.J., Kirkby J.A.* Return-sweep saccades during reading in adults and children // Vision Res. 2019. V. 155. P. 35.

13. *Oslund E.L., Clemens N.H., Simmons D.C., Simmons L.E.* The direct and indirect effects of word reading and vocabulary on adolescents' reading comprehension: Comparing struggling and adequate comprehenders // Read. Writ. 2018. V. 31. P. 355.

14. *Nippold M.A.* Reading Comprehension Deficits in Adolescents: Addressing Underlying Language Abilities // Lang. Speech Hear. Serv. Sch. 2017. V. 48. № 2. P. 125.

15. [Regulation of behavior and cognitive activity in adolescence / Brain mechanisms] // Eds. Machinskaya R.I., Farber D.A. M.: MPSU Publ., 2023. 615 p.
16. *Baevskij R.M., Ivanov G.G., Chirejkin L.V. et al.* [Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (part 1)] // J. Arrhythmol. 2002. № 24. P. 65.
17. *Malik M.* Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. V. 93. № 5. P. 1043.
18. *Bezrukikh M.M., Adamovskaya O.N., Ivanov V.V.* Visual and oculomotor activity of first-grade school students during reading texts of varying complexity // Human Physiology. 2017. V. 43. № 2. P. 168.
19. *Slattery T.J., Parker A.J.* Return sweeps in reading: Processing implications of undersweep-fixations // Psychon. Bull. Rev. 2019. V. 26. № 6. P. 1948.
20. *Bogolyubov L.N., Lazebnikova A.Yu., Lobanov I.A. et al.* [Social Studies. Grade 9: studies. for general education]. M.: Prosveshhenie, 2021. 224 p.
21. *Ivanov V.V.* [On the possibility of using linguistic characteristics of text complexity when studying eye movements while reading in adolescence] // Nov. Issled. 2013. № 1 (34). P. 42.
22. *Oborneva I.V.* [Automation of text perception quality assesment] // The Academic Journal of MCU, Series: Computer Science and Informatization of Education. 2005. № 5. P. 86.
23. *Benjamini Y., Hochberg Y.* Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol. 1995. V. 57. № 1. P. 289.
24. *Usui H., Nishida Y.* The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task // PloS One. 2017. V. 12. № 8. P. e0182611.
25. *Flejshman A.N., Korablina T.V., Petrovskij S.A., Martynov I.D.* [Complex structureand nonlinear behavior of very low frequency of heart rate variability: model of analysisand practical applications] // Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics. 2014. V. 22. № 1. P. 55.
26. *Ng J., Sundaram S., Kadish A.H., Goldberger J.J.* Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. V. 297. № 4. P. H1421.
27. *Mizuno K., Tanaka M., Yamaguti K. et al.* Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity // Behav. Brain Functions. 2011. V. 7. P. 17.
28. *Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L.* A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // Front. Psychol. 2014. V. 5. P. 1040.
29. *Rayner K.* Eye movements in reading and information processing: 20 years of research // Psychol. Bull. 1998. V. 124. № 3. P. 372.
30. *Rayner K.* Visual attention in reading: Eye movements reflect cognitive processes // Mem. Cognit. 1977. V. 5. № 4. P. 443.
31. *Schotter E.R., Tran R., Rayner K.* Don't believe what you read (only once): Comprehension is supported by regressions during reading // Psychol. Sci. 2014. V. 25. № 6. P. 1218.
32. *Dimigen O., Kliegl R., Sommer W.* Trans-saccadic parafoveal preview benefits in fluent reading: a study with fixation-related brain potentials // NeuroImage. 2012. V. 62. № 1. P. 381.
33. *Plummer P., Rayner K.* Effects of parafoveal word length and orthographic features on initial fixation landing positions in reading // Attent. Percept. Psychophys. 2012. V. 74. № 5. P. 950.
34. *Veldre A., Andrews S.* Parafoveal preview effects depend on both preview plausibility and target predictability // Q. J. Exp. Psychol. 2018. V. 71. № 1. P. 64.
35. *Parker A.J, Kirkby J.A, Slattery T.J.* Undersweep fixations during reading in adults and children // J. Exp. Child. Psychol. 2020. V. 192. P. 104788.
36. *Weissman D.G., Mendes W.B.* Correlation of sympathetic and parasympathetic nervous system activity during rest and acute stress tasks // Int. J. Psychophysiol. 2021. V. 162. P. 60.

Eye Movements and Autonomic Regulation of Cognitive Activity during Reading in Adolescence. Part I. Functional "Cost" of Cognitive Activity when Reading Text from the Screen in Adolescence

Yu. N. Komkova[a, *], M. M. Bezrukikh[b], K. U. Babanova[a, c], T. S. Ryabkova[a, c], A. G. Ustsova[a]

[a] *Institute of Child Developmental, Moscow, Russia*

[b] *Moscow State Pedagogical University, Russia*

[c] *Moscow State University, Russia*

**E-mail: julie.komkova@gmail.com*

Reading from the screen of an electronic device (ED) is a significant cognitive activity for adolescences, and its complexity affects visceral functions. We conducted an analysis of the heart rate variability (HRV) and eye movements (EM) in adolescents while they were reading complex text on an ED screen. The aim was to assess the functional state characteristics under these conditions and reveal the intensity ("cost") associated with this activity The study involved 22 adolescences with an average age of 15 years (M = 15.46, SD = 0.44). Reading text from an ED screen in adolescents was associated with a high functional "cost," characterized by a decrease in overall HRV, an increase in the tension index and heart rate. These changes indicate the functional tension of regulatory systems during cognitive activity. The study revealed varying levels of parafoveal processing involvement. For the majority of adolescents (86.4%), word-by-word reading and a low percentage of regressions (12.0%) were observed, suggesting developed average reading skill. However, a qualitative analysis of individual EM tracks indicated varying level of reading skill development among adolescents, possibly due to a limited vocabulary and a lack of understanding of syntax. Additionally, 40.9% of adolescents demonstrated poor text comprehension. Our results showed that reading remains a complex cognitive task for adolescents, despite the expectation that their reading skills should be well-developed and automated by this age. Individual analysis of HRV and EM in adolescents with varying levels of text comprehension during reading demonstrated different strategies of adaptive behavior and autonomic reactions when performing a complex cognitive task. The functional "cost" of information processing when reading text from the ED screen results from a combination of age-related and individual adaptation characteristics, language competence and the psycholinguistic complexity of the text.

Keywords: reading, adolescence, complex text, eye movements, autonomic nervous system, heart rate variability.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 70–83

УДК 612.743:376.24

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СИСТЕМ ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У СТУДЕНТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЗИМНИМ ФУТБОЛОМ

© 2024 г. Л. В. Капилевич[1, 2, *], А. А. Ильин[3], Л. Цзяо[1], Ф. Сяо[1], С. Г. Кривощеков[4]

[1]Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

[2]Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

[3]Томский университет систем управления и радиоэлектроники, Томск, Россия

[4]ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

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

Поступила в редакцию 05.11.2023 г.
После доработки 10.12.2023 г.
Принята к публикации 11.12.2023 г.

Изучены адаптивные изменения в системе кровообращения и дыхания под влиянием занятий зимним футболом. Обследовано 50 мужчин в возрасте 21–25 лет — студентов 3–4 курса: контрольная группа — 25 чел., занимающихся на специализации “футбол” (Ф), основная группа — 25 чел., занимающиеся на специализации “зимний футбол” (ЗФ). Обследование выполняли дважды — до и после физической нагрузки. В качестве дозированной физической нагрузки был использован бег (средний темп, 180 шаг/мин) в течение 15 мин. Нагрузки выполняли либо в помещении при температуре плюс 22–24°С, либо в зимний период на улице при температуре минус 18–20°С. Обследования в помещении и на улице проводили в разные дни. Оценка периферического кровотока нижних конечностей выполняли методом реографии, для оценки магистрального кровотока в бедренной артерии использовали метод ультразвуковой допплерографии. Исследование функций внешнего дыхания проводили методом пневмотахографии. Концентрация лактата в капиллярной крови определялась фотометрически. Показано, что физическая нагрузка, выполняемая на холоде, у адаптированных спортсменов (группа ЗФ) способствует усилению интеграции между системами дыхания и кровообращения, обеспечивая формирование функциональной системы, характеризующейся более сильными связями, для оптимальной адаптации к сочетанному воздействию физических нагрузок и холода. У спортсменов, тренирующихся в помещении (группа Ф) в условиях сочетания физической нагрузки и холодового воздействия, напротив, происходит рассинхронизация взаимодействия систем дыхания и кровообращения, что приводит к снижению адаптационных резервов. Таким образом, спортивная тренировка в зимнем футболе запускает фенотипические адаптивные изменения и формирует ряд физиологических механизмов, которые способствуют усилению интеграции между системами дыхания и кровообращения, обеспечивая оптимальную адаптацию к сочетанному воздействию физических нагрузок и холода. Полученные факты будут полезны для разработки специальных тренировочных программ, нацеленных на увеличение функционального резерва кардиореспираторной системы спортсменов, тренирующихся в условиях холода.

Ключевые слова: зимний футбол, холод, физические нагрузки, периферический кровоток, внешнее дыхание.

DOI: 10.31857/S0131164624020062, **EDN:** VIDLKD

Зимний футбол — это игра в футбол, которая проводится в зимние месяцы на заснеженных полях или специально оборудованных площадках. В зимний футбол играют команды из 5–7 чел., включая вратаря. Мяч меньше, чем в обычном футболе, и имеет меньший вес, чтобы лучше контролировать его на скользкой поверхности. В зимний футбол играют сокращенные матчи — обычно 2 тайма по 20 мин. Эта игра требует от игроков высокой физической подготовки и умения быстро принимать решения в условиях ограниченного пространства и времени [1, 2].

Игра в зимний футбол связана с более значительными физическими нагрузками на игроков из-за холодных условий. Холодовые воздействия могут привести к сужению сосудов и дисбалансу кровообращения, что может повысить риск травм и увеличить нагрузку на сердечно-сосудистую систему [3]. Также на холодном воздухе затруднено дыхание из-за сухости воздуха и сужения дыхательных путей [4, 5]. Это может привести к усталости, одышке и даже к обмороку. Предполагается, что адаптация к интенсивным физическим нагрузкам в сочетании с холодовыми воздействиями будет иметь определенные особенности в сравнении с другими видами спорта [6].

В литературе имеется много исследований, посвященных адаптации к условиям трудовой деятельности в полярных регионах [7], но параллели здесь могут быть лишь условные, так как трудовая деятельность предполагает меньшую интенсивность физической активности при большей ее длительности, а также использование защитных средств, которые не могут быть применены в спортивных играх. Хотя определенная схожесть физиологических механизмов адаптации, несомненно, имеет место.

Физиологические особенности спортивной деятельности в полярных регионах также изучались достаточно подробно [8–10]. Однако такой вид спорта, как зимний футбол, не привлек значимого внимания исследователей, хотя его популярность в последнее десятилетние значительно выросла. Научно-методическая база по организации тренировочного процесса в зимнем футболе весьма скромная и для ее развития требуются физиологические исследования, направленные на изучение особенностей функционирования кардиореспираторной системы при выполнении интенсивной физической нагрузке на холоде.

Цель данного исследования — изучение адаптивных изменений в системе кровообращения и дыхания под влиянием занятий зимним футболом.

МЕТОДИКА

Обследовали 50 мужчин в возрасте 21–25 лет — студентов 3–4 курса: контрольная группа — 25 чел., занимающихся на специализации “футбол” – Ф, основная группа — 25 чел., занимающиеся на специализации “зимний футбол” – ЗФ. Стаж занятий — не менее года, тренировки — 3–4 раза в неделю, уровень команды — победители межвузовских и городских соревнований. Все обследуемые были правшами, ударная нога — правая. Обследование выполняли дважды — до и через 1 мин после физической нагрузки. Исследование проводили в предсоревновательном периоде, когда спортсмены выходили на пик физической формы перед началом региональных чемпионатов (ноябрь–декабрь).

Перед началом исследования испытуемые находились в соответствующих условиях (в помещении или на улице) 20 мин в состоянии покоя (допускалась ходьба в медленном темпе). Обследования после нагрузок, выполняемых в помещении и на улице, проводили в разные дни. Обследование каждым методом (доплерография, реография, функция внешнего дыхания) так же выполняли в разные дни. Интервал между завершением выполнения нагрузки и началом регистрации физиологических показателей всегда составлял 1 мин.

В качестве дозированной физической нагрузки был использован бег (средний темп, 180 шаг/мин) в течение 15 мин. Темп движений устанавливали метрономом. Нагрузку выполняли либо в помещении при температуре плюс 22–24°С, либо на улице при температуре минус 18–20°С. Все исследования проводили в зимнее время, в дни, когда температура на улице соответствовала указанному выше диапазону. При выполнении нагрузки в помещении все испытуемые были одеты в стандартную форму для занятий в зале (шорты и футболку); при выполнении нагрузки на улице все испытуемые были одеты в стандартную игровую форму зимнего футбола (теплые спортивные штаны и кофта, вязаная шапочка, перчатки, теплые носки и кроссовки).

Для оценки периферического кровотока нижних конечностей (верхняя треть бедра и верхняя треть голени) был использован программный модуль “*Реография*” аппаратно-программного комплекса “*Валента*” (*ООО* “*Компания Нео*”, Россия). Оценивали реографический индекс (РИ), максимальную скорость быстрого наполнения (V_{max}), среднюю скорость медленного наполнения (V_{mean}).

Для оценки магистрального кровотока в бедренной артерии использовали метод ультразвуковой допплерографии на аппарате *Ангиодин-ПК* (*БИОСС*, Россия). Исследование выполняли ультразвуковым зондом на частоте 4 МГц, определяли максимальную систолическую (*VS*), среднюю (*VM*) и конечную диастолическую (*VD*) скорости движения крови (см/с).

Исследование функций внешнего дыхания проводили на аппаратно-программном комплексе “*Валента*” *ООО* “*Компания Нео*” (Россия). Для оценки проходимости крупных бронхов использовали показатели максимальной объемной скорости на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (МОС 25), средней объемной скорости в интервале между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС 25–75) и пикового экспираторного потока (ПОС). Для оценки проходимости мелких бронхов использовали показатели максимальной объ-

емной скорости на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС 75), средней объемной скорости в интервале между 75 и 85% ФЖЕЛ (СОС 75–85). По величине максимальной объемной скорости на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС 50) оценивали проходимость бронхов среднего калибра.

Для фотометрического определения лактата в капиллярной крови использовали биохимический анализатор *Accutrend Plus* (Германия) с использованием тест полосок *BM-Lactat*. Прибор обладает диапазоном измерения для молочной кислоты — от 0.8 до 21.7 ммоль/л, время измерения до 60 с.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы *GraphPad Prism* 9.3.1. Выборки данных перед статистическим анализом оценивали на предмет нормальности по критерию Колмогорова-Смирнова (*Kolmogorov–Smirnov test*) с правкой Лиллиефорса (*Lilliefors test*). Все данные имели ненормальное распределение. Данные представлены в виде *Me* (Q_1–Q_3). Уровень значимости при проверке гипотезы принадлежности двух выборок к одной генеральной совокупности оценивали с использованием двустороннего дисперсионного анализа с критерием множественного сравнения Тьюки (*Tukey's range test*) и поправкой Холма-Сидака (*Holm–Šidák correction*). Аналогичным способом оценивали уровень значимости при сравнении величин приростов показателей после физической нагрузки между группами Ф и ЗФ. При сравнении величин приростов показателей после нагрузки, выполняемой в тепле и на холоде (в одной группе спортсменов) уровень значимости оценивали с помощью *Wilcoxon rank test* для попарно связанных выборок.

Для оценки взаимосвязи признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*Spearman's rank correlation coefficient*, *r*), значимость корреляции оценивали с использованием теста перестановок. Уровень значимости, принятый в исследовании — 5% ($p \leqslant 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реографические показатели кровотока правой ноги у игроков в футбол и в зимний футбол в покое и после нагрузки в тепле и на холоде. Исследование характера регионарного кровотока отделов нижних конечностей в покое и после нагрузки, позволило выявить достоверные различия между группами спортсменов.

В состоянии покоя в теплом помещении у спортсменов обеих групп реографические показатели не различались. Реографический индекс в области бедра был несколько выше, чем в области голени. Физическая нагрузка, выполняемая в тепле, способствовала усилению регионарного кровотока — прежде всего, значительно увеличивался РИ как в области бедра, так и в области голени в обеих группах (табл. 1). Однако прирост данного показателя у игроков группы Ф был существенно выше, чем у игроков ЗФ (табл. 2). Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны показателей быстрого и медленного кровенаполнения — прирост их в группе Ф был существенно выше, чем среди игроков ЗФ (табл. 2). Так же в группе Ф показатели кровотока в области голени были достоверно выше, чем в области бедра, тогда как в группе игроков ЗФ такие различия отсутствовали (табл. 1).

В состоянии покоя после 20 мин нахождения на холоде у спортсменов обеих групп отмечались следующие изменения параметров регионарного кровотока: снижалась максимальная скорость быстрого наполнения (в области бедра и в области голени), в меньшей степени — средняя скорость медленного наполнения (только в области бедра), при этом РИ существенно не изменялся (табл. 1).

Наиболее существенные различия в показателях регионарного кровотока между группами были выявлены после выполнения нагрузочной пробы на холоде. У игроков ЗФ все исследуемые показатели после нагрузки увеличивались в большей степени, чем у игроков группы Ф (табл. 2). В итоге регионарный кровоток в нижней конечности у игроков в зимний футбол был существенно выше, чем у игроков в футбол, разница показателей между группами — в 2 раза. При этом в обеих группах величина РИ в области бедра после нагрузки была выше, чем в области голени. Со стороны скоростей быстрого и медленного наполнения такие различия — не обнаруживались (табл. 1).

Показатели магистрального кровотока в бедренной артерии у игроков в футбол и в зимний футбол, в покое и после нагрузки, в тепле и на холоде. Исследование скорости магистрального кровотока в бедренной артерии в покое и после нагрузки позволило выявить достоверные различия между группами спортсменов.

В состоянии покоя в теплом помещении различия между группами отсутствовали. Выполнение физической нагрузки в теплом помещении приводило к увеличению линейной скорости кровотока в обеих группах спортсменов в равной степени. При нахождении на холоде у спортсменов обеих групп отмечалось некоторое снижение линейных скоростей кровотока в бедренной артерии, притом в группе игроков в группе Ф снижение было более выражено, чем в группе ЗФ (табл. 3).

Наиболее выраженные различия в показателях линейных скоростей кровотока были обнаружены при выполнении физической нагрузки на холоде. Прирост скорости в группе ЗФ был достоверно выше, чем в группе Ф (табл. 4).

Таблица 1. Характеристики регионарного кровотока правой ноги у футболистов *Me* (Q_1–Q_3)

Группы		Тест	Бедро			Голень		
			РИ, у.е.	V_{max}, Ом/с	V_{mean}, Ом/с	РИ, у.е.	V_{max}, Ом/с	V_{mean}, Ом/с
Зимний футбол	В тепле	Покой	0.27 (0.21–0.35)	0.42 (0.32–0.49)	0.23 (0.19–0.30)	0.21 (0.17–0.28) $p_3 \leqslant 0.05$	0.43 (0.35–0.51)	0.23 (0.19–0.29)
		Нагрузка	0.33 (0.27–0.41) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$	0.51 (0.42–0.62) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$	0.26 (0.21–0.29) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$	0.29 (0.18–0.37) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$	0.48 (0.42–0.55) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$	0.26 (0.21–0.32) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$
	На холоде	Покой	0.24 (0.17–0.28)	0.35 (0.31–0.39) $p_4 \leqslant 0.05$	0.19 (0.15–0.22) $p_4 \leqslant 0.05$	0.18 (0.13–0.23) $p_3 \leqslant 0.05$	0.36 (0.28–0.45) $p_4 \leqslant 0.05$	0.20 (0.14–0.29)
		Нагрузка	0.54 (0.47–0.61) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.61 (0.55–0.72) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.35 (0.29–0.44) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.39 (0.28–0.40) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.65 (0.52–0.75) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.38 (0.31–0.45) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$
Футбол	В тепле	Покой	0.26 (0.22–0.35)	0.41 (0.33–0.47)	0.24 (0.18–0.30)	0.22 (0.18–0.27) $p_3 \leqslant 0.05$	0.42 (0.34–0.51)	0.22 (0.18–0.27)
		Нагрузка	0.41 (0.35–0.49) $p_1 \leqslant 0.05$	0.62 (0.54–0.71) $p_1 \leqslant 0.05$	0.35 (0.26–0.43) $p_1 \leqslant 0.05$	0.52 (0.41–0.59) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$	0.75 (0.65–0.82) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$	0.51 (0.45–0.60) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$
	На холоде	Покой	0.24 (0.16–0.29)	0.34 (0.30–0.38) $p_4 \leqslant 0.05$	0.18 (0.13–0.25) $p_4 \leqslant 0.05$	0.18 (0.12–0.22) $p_3 \leqslant 0.05$	0.34 (0.27–0.41) $p_4 \leqslant 0.05$	0.20 (0.15–0.29)
		Нагрузка	0.27 (0.17–0.32) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.38 (0.31–0.45) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.23 (0.16–0.25) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.24 (0.18–0.32) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.39 (0.1–0.45) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	0.25 (0.17–0.29) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$

Примечание: РИ — реографический индекс, V_{max} — максимальная скорость быстрого наполнения, V_{mean} — средняя скорость медленного наполнения, p_1 – достоверность различий в покое и после нагрузки, p_2 – достоверность различий между группами Футбол и Зимний футбол после нагрузки, p_3 – достоверность различий между показателями бедра и голени, p_4 – достоверность различий между показателями в тепле и на холоде.

Таблица 2. Динамика показателей регионарного кровотока правой ноги у футболистов после физической нагрузки, выполняемой в различных условиях *Me* (Q_1–Q_3)

Группы		Бедро			Голень		
		РИ, у.е.	V_{max}, Ом/с	V_{mean}, Ом/с	РИ, у.е.	V_{max}, Ом/с	V_{mean}, Ом/с
Зимний футбол	В тепле	0.05 (0.04–0.06)	0.09 (0.08–0.1)	0.02 (0.01–0.03)	0.08 (0.07–0.09)	0.05 (0.4–0.06)	0.02 (0.01–0.03)
	На холоде	0.29 (0.27–0.31) $p_1 \leqslant 0.005$	0.24 (0.22–0.27) $p_1 \leqslant 0.005$	0.15 (0.13–0.18) $p_1 \leqslant 0.005$	0.21 (0.19–0.23) $p_1 \leqslant 0.005$	0.32 (0.28–0.35) $p_1 \leqslant 0.005$	0.18 (0.16–0.22) $p_1 \leqslant 0.005$
Футбол	В тепле	0.14 (0.12–0.15) $p_2 \leqslant 0.005$	0.22 (0.20–0.25) $p_2 \leqslant 0.005$	0.10 (0.08–0.12) $p_2 \leqslant 0.005$	0.29 (0.28–0.31) $p_2 \leqslant 0.005$	0.33 (0.32–0.35) $p_2 \leqslant 0.005$	0.29 (0.27–0.30) $p_2 \leqslant 0.005$
	На холоде	0.02 (0.01–0.03) $p_1 \leqslant 0.005$ p_2 0.005	0.03 (0.02–0.04) $p_1 \leqslant 0.005$ $p_2 \leqslant 0.005$	0.05 (0.04–0.06) $p_1 \leqslant 0.005$ $p_2 \leqslant 0.005$	0.05 (0.04–0.06) $p_1 \leqslant 0.005$ $p_2 \leqslant 0.005$	0.06 (0.05–0.07) $p_1 \leqslant 0.005$ $p_2 \leqslant 0.005$	0.05 (0.04–-0.06) $p_1 \leqslant 0.005$ $p_2 \leqslant 0.005$

Примечание: p_1 – достоверность различий между величинами прироста показателя в ответ на физическую нагрузку, выполняемую в тепле и на холоде (в одной группе спортсменов), p_2 – достоверность различий между величинами прироста показателя в ответ на физическую нагрузку в группах Футбол и Зимний футбол (выполняемую в одних и тех же температурных условиях). Остальные обозначения см. табл. 1.

Таблица 3. Показатели магистрального кровотока в бедренной артерии у футболистов *Me* (Q_1–Q_3)

Группы		Тест	*VS*, см/с	*VD*, см/с	*VM*, см/с
Зимний футбол	В тепле	Покой	55.9 (53.2–57.4)	35.2 (32.8–37.5)	42.5 (39.9–45.2)
		Нагрузка	77.5 (73.1–80.1) $p_1 \leqslant 0.05$	54.7 (52.5–56.9) $p_1 \leqslant 0.05$	63.3 (60.9–65.2) $p_1 \leqslant 0.05$
	На холоде	Покой	48.5 (45.7–50.4) $p_4 \leqslant 0.05$	31.1 (28.9–33.1) $p_4 \leqslant 0.05$	39.7 (37.3–41.2) $p_4 \leqslant 0.05$
		Нагрузка	98.4 (96.1–100.3) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	72.8 (70.5–74.8) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	87.5 (84.9–89.9) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$
Футбол	В тепле	Покой	53.7 (51.2–56.0)	36.4 (34.3–38.7)	43.2 (41.0–45.5)
		Нагрузка	76.9 (74.6–79.2) $p_1 \leqslant 0.05$	54.2 (51.8–56.7) $p_1 \leqslant 0.05$	61.7 (58.9–63.5) $p_1 \leqslant 0.05$
	На холоде	Покой	41.3 (40.1–43.5) $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	27.3 (25.3–29.7) $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	33.6 (31.4–35.8) $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$
		Нагрузка	67.3 (65.2–69.7) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	45.1 (42.8–47.7) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	55.0 (52.9–57.5) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$

Примечание: максимальная (*VS*), средняя (*VM*) и конечная диастолическая (*VD*) линейные скорости движения крови (см/с), p_2 – достоверность различий между группами Футбол и Зимний футбол до нагрузки, p_3 – достоверность различий между группами Футбол и Зимний футбол после нагрузки. Остальные обозначения см. табл. 1.

Таблица 4. Динамика показателей магистрального кровотока в бедренной артерии у футболистов после физической нагрузки, выполняемой в различных условиях *Me* (Q_1–Q_3)

Группы		*VS*, см/с	*VD*, см/с	*VM*, см/с
Зимний футбол	В тепле	22.4 (20.7–24.4)	20.8 (18.6–23.2)	21.7 (19.9–24.0)
	На холоде	51.1 (47.2–55.4) $p_1 \leqslant 0.005$	42.5 (38.9–45.1) $p_1 \leqslant 0.005$	48.2 (45.8–51,2) $p_1 \leqslant 0.005$
Футбол	В тепле	23.7 (21.2–26.0)	17.9 (15.3–19.7)	18.0 (16.2–20.9)
	На холоде	25.9 (24.1–27.5) $p_2 \leqslant 0.005$	18.3 (15.9–19.8) $p_2 \leqslant 0.005$	21.8 (19.4–24.1) $p_2 \leqslant 0.005$

Примечание: максимальная (*VS*), средняя (*VM*) и конечная диастолическая (*VD*) линейные скорости движения крови (см/с), p_1 – достоверность различий между величинами прироста показателя в ответ на физическую нагрузку, выполняемую в тепле и на холоде (в одной группе спортсменов), p_2 – достоверность различий между величинами прироста показателя в ответ на физическую нагрузку в группах Футбол и Зимний футбол (выполняемую в одних и тех же температурных условиях).

Показатели бронхиальной проходимости у игроков в футбол и в зимний футбол, в покое и после нагрузки, в тепле и на холоде. В состоянии покоя в теплом помещении различий в изучаемых показателях между группами игроков в футбол и в зимний футбол не обнаруживалось. При выполнении нагрузки в теплом помещении у обеих групп отмечалось увеличение показателей СОС 75–85, МОС 75 и МОС 50, что свидетельствует об увеличении бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов. Причем различий между группами игроков после нагрузки не наблюдали (табл. 5).

Иная картина наблюдалась после пребывания обследуемых в состоянии покоя на холоде. У игроков ЗФ отмечалось снижение показателей СОС 25–75, МОС 25, ПОС и МОС 50, что свидетельствует об уменьшении бронхиальной проходимости на уровне крупных и средних бронхов. У игроков группы Ф все показатели в состоянии покоя были достоверно ниже, чем в группе игроков ЗФ. Таким образом, у игроков в футбол бронхиальная проходимость снижалась на всех уровнях (табл. 5).

При выполнении физической нагрузки на холоде у игроков в зимний футбол наблюдается увеличение всех показателей дыхания. Вместе с тем, учитывая, что у данной группы на холоде в покое были снижены показатели СОС 25–75, ПОС, МОС 25 и МОС 50, их прирост возвращал их до исходных величин, которые фиксировались в состоянии покоя в тепле. В то же время показатели СОС 75–85 и МОС 75, при нахождении в покое на холоде не изменялись, оказывались существенно увеличенными в сравнении с исходным уровнем (табл. 5).

У игроков в футбол реакция на физическую нагрузку на холоде существенно отличалась от игроков в зимний футбол. Значимый прирост наблюдался только со стороны СОС 75–85, остальные показатели увеличивались не столь значительно, а показатель СОС 25–75 достоверно не изменялся. В итоге все показатели бронхиальной проходимости после физической нагрузки на холоде у игроков в футбол были достоверно ниже, чем у игроков в зимний футбол (табл. 6). При этом только СОС 75–85 и МОС 75 оказались выше, чем их исходные уровни в состоянии покоя в тепле, все остальные показатели были снижены (табл. 5).

Концентрация лактата в капиллярной крови у игроков в футбол и в зимний футбол, в покое и после нагрузки, в тепле и на холоде. В состоянии покоя концентрация лактата в капиллярной крови у игроков обследуемых групп не различалась (рис. 1). Физическая нагрузка ожидаемо способствовала существенному увеличению концентрации лактата в крови у всех спортсменов. При этом, если нагрузка выполнялась в тепле, различия между группами отсутствовали. В условиях холода увеличение концентрации лактата у игроков группы Ф было достоверно выше, чем у игроков группы ЗФ (рис. 2).

Корреляционные связи между величинами изменений показателей магистрального и периферического кровотока в нижней конечности, пневмотахографических показателей и концентрации лактата в капиллярной крови. Для оценки степени взаимосвязи исследованных параметров провели корреляционный анализ между изменениями ключевых показателей, характеризующих кровоток, бронхиальную проходимость и концентрации лактата после физической нагрузки в различных условиях. На рис. 3 представлены величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между величинами изменений пикового экспираторного потока, максимальной объемной скоростью на уровне 75% выдоха, РИ, максимальной скоростью быстрого наполнения, максимальной линейной скоростью движения крови в бедренной артерии и концентрацией лактата в капиллярной крови. Представлены корреляционные матрицы для выполнения физической нагрузки в тепле и на холоде у игроков групп ЗФ и Ф.

Таблица 5. Пневмотахографические показатели у футболистов *Me* (Q_1–Q_3)

Группы		Тест	СОС 25—75 л/с	СОС 75—85 л/с	ПОС л/с	МОС 25 л/с	МОС 50 л/с	МОС 75 л/с
Зимний футбол	В тепле	Покой	7.9 (7.2—8.2)	4.7 (4.2—5.1)	8.2 (7.8—8.6)	8.8 (7.3—9.5)	6.9 (6.1—7.7)	3.9 (3.2—4.6)
		Нагрузка	8.3 (7.2—8.9)	5.9 (4.9—6.5) $p_1 \leqslant 0.05$	8.5 (7.7—8.9)	8.9 (7.2—9.2)	7.3 (6.4—8.1) $p_1 \leqslant 0.05$	5.3 (4.3—6.2) $p_1 \leqslant 0.05$
	На холоде	Покой	6.8 (6.2—7.1) $p_4 \leqslant 0.05$)	4.5 (4.0—4.9)	6.3 (5.7—7.6) $p_4 \leqslant 0.05$	6.7 (6.2—7.5) $p_4 \leqslant 0.05$	6.0 (5.1—6.7) $p_4 \leqslant 0.05$	3.7 (3.1—4.2)
		Нагрузка	8.2 (7.1—8.9) $p_1 \leqslant 0.05$	6.6 (5.8—7.3) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	8.3 (7.6—9.2) $p_1 \leqslant 0.05$	8.8 (8.2—9.5) $p_1 \leqslant 0.05$	7.9 (6.9—8.5) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	5.8 (4.9—6.5) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$
Футбол	В тепле	Покой	7.8 (7.2—8.3)	4.6 (4.2—5.2)	8.2 (7.7—8.5)	8.7 (7.4—9.3)	6.8 (6.0—7.5)	4.0 (3.2—4.7)
		Нагрузка	8.2 (7.1—8.9)	6.0 (5.1—6.6) $p_1 \leqslant 0.05$	8.4 (7.7—8.7)	8.8 (7.3—9.3)	7.5 (6.7—8.2) $p_1 \leqslant 0.05$	5.4 (4.4—6.2) $p_1 \leqslant 0.05$
	На холоде	Покой	6.3(5.7—7.1) $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	4.2 (3.8—4.9) $p_4 \leqslant 0.05$	5.7 (5.0—6.8) $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	6.1 (5.5—7.3) $p_2 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	5.8 (5.0—6.5) $p_4 \leqslant 0.05$	3.5 (2.9—4.0) $p_4 \leqslant 0.05$
		Нагрузка	6.5 (6.0—7.9) $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	6.0 (5,0—6.9) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$	6.3 (5.6—7.2) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	6.5 (6.0—7.5) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	6.3 (5.9—6.9) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$	4.2 (3.7—5.5) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_3 \leqslant 0.05$ $p_4 \leqslant 0.05$

Примечание: средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС 25–75, л/с), средняя объемная скорость в интервале между 75 и 85% ФЖЕЛ (СОС 75–85, л/с), скорость экспираторного воздушного потока — пиковый экспираторный поток (ПОС), максимальные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% выдоха (МОС 25, МОС 50 и МОС 75). Остальные обозначения см. табл. 1 и 3.

Таблица 6. Динамика пневмотахографических показателей у футболистов после физической нагрузки, выполняемой в различных условиях *Me* (Q_1–Q_3)

Группы		СОС 25—75 л/с	СОС 75—85 л/с	ПОС л/с	МОС 25 л/с	МОС 50 л/с	МОС 75 л/с
Зимний футбол	В тепле	0.3 (0.24—0.36)	1.1 (1.02—1.18)	0.4 (0.31—0.45)	0.1 (0.04—0.17)	0.3 (0.22—0.38)	1.5 (1.41—1.6)
	На холоде	1.5 (1.38—1.61) $p_1 \leqslant 0.005$	1.2 (1.12—1.39)	1.9 (1.75—2.12) $p_1 \leqslant 0.005$	2.1 (1.96—2.25) $p_1 \leqslant 0.005$	1.9 (1.77—2.18) $p_1 \leqslant 0.005$	2.2 (2.1—2.4) $p_1 \leqslant 0.05$
Футбол	В тепле	0.5 (0.42—0.58) $p_2 \leqslant 0.05$	1.5 (1.41—1.57) $p_2 \leqslant 0.05$	0.2 (0.13—0.28) $p_2 \leqslant 0.05$	0.1 (0.07—0.14)	0.6 (0.49—0.69) $p_2 \leqslant 0.05$	1.5 (1.38—1.67)
	На холоде	0.2 (0.16—0.23) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.0\,5$	1.7 (1.58—1.9) $p_2 \leqslant 0.05$	0.5 (0.42—0.61) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$	0.4 (0.35—0.48) $p_1 \leqslant 0.05$ $p_2 \leqslant 0.05$	0.5 (0.42—0.57) $p_2 \leqslant 0.05$	0.6 (0.51—0.72) $p_1 \leqslant 0.005$ $p_2 \leqslant 0.005$

Примечание: обозначения см. табл. 4 и 5.

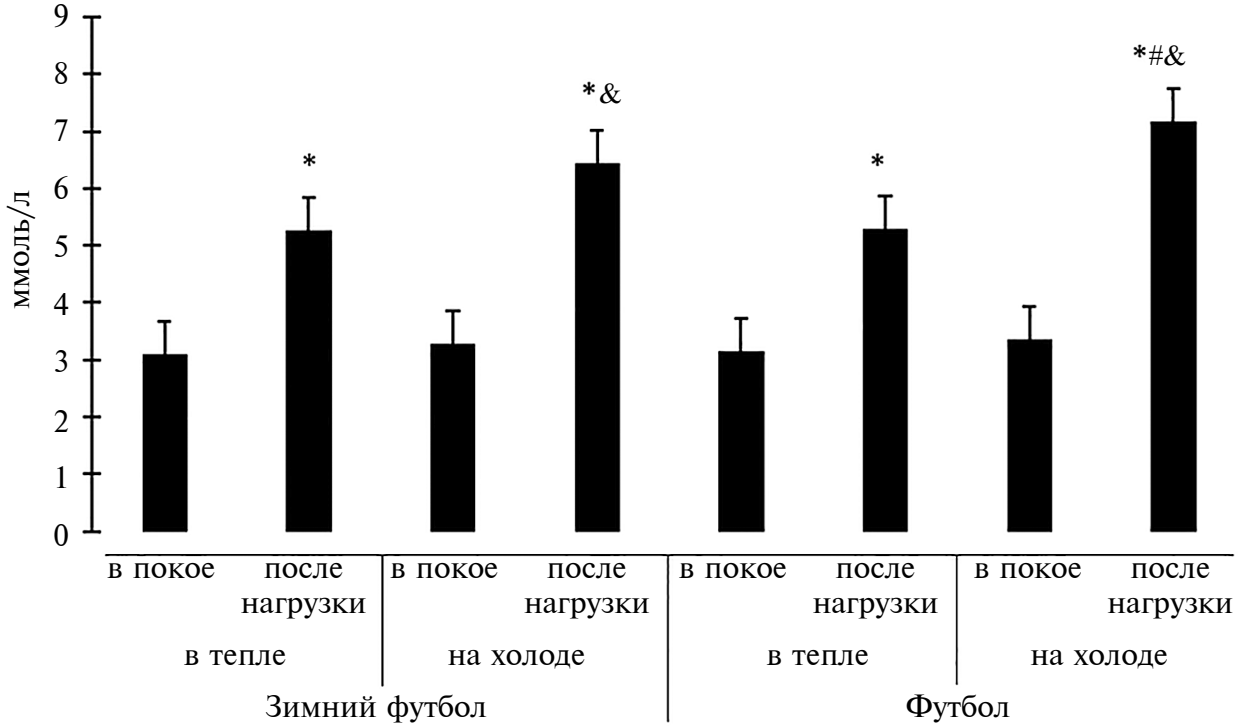


Рис. 1. Концентрация молочной кислоты в капиллярной крови спортсменов, *Me* (Q_1–Q_3).
* – достоверность различий в покое и после нагрузки ($p \leqslant 0.05$). # – достоверность различий между группами Футбол и Зимний футбол после нагрузки ($p \leqslant 0.05$). & – достоверность различий между показателями в тепле и на холоде ($p \leqslant 0.05$).

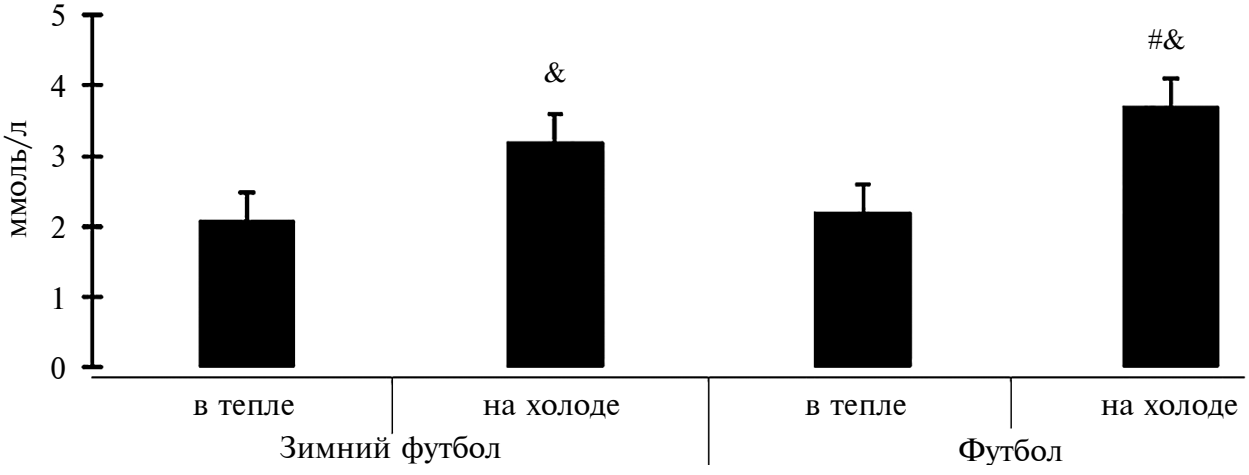


Рис. 2. Величины изменения концентрации молочной кислоты в капиллярной крови у футболистов после физической нагрузки, выполняемой в различных условиях, *Me* (Q_1–Q_3).
& – достоверность различий между величинами прироста показателя в ответ на физическую нагрузку, выполняемую в тепле и на холоде (в одной группе спортсменов) ($p < 0.05$). # – достоверность различий между величинами прироста показателя в ответ на физическую нагрузку в группах Футбол и Зимний футбол (выполняемую в одних и тех же температурных условиях) ($p < 0.05$).

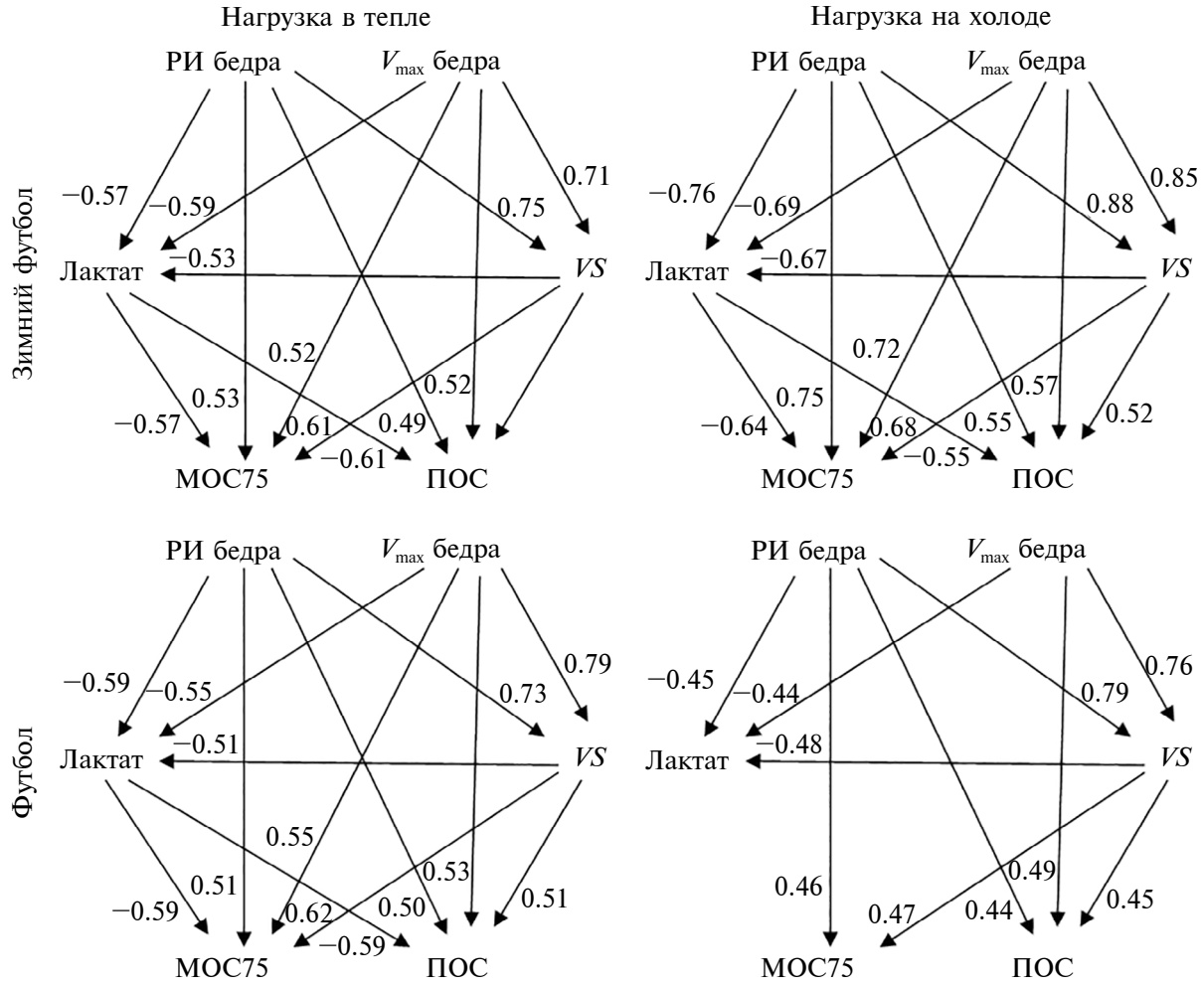


Рис. 3. Корреляционные связи между величинами изменений показателей магистрального и периферического кровотока в нижней конечности, пневмотахографических показателей и концентрации лактата в капиллярной крови при выполнении физической нагрузки в тепле и на холоде.
На рисунке представлены величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r), приведены только значимые показатели (значимость корреляции оценивалась с использованием теста перестановок и считалась значимой при уровне достоверности $p \leqslant 0.05$). ПОС — пиковый экспираторный поток, МОС 75 – максимальная объемная скорость на уровне 75% выдоха, РИ — реографический индекс, V_{max} — максимальная скорость быстрого наполнения, VS — максимальная линейная скорость движения крови, Лактат — концентрация лактата в капиллярной крови.

Можно отметить, что при выполнении физической нагрузки в теплом помещении корреляционные матрицы двух групп спортсменов практически не различаются. Отмечены корреляционные связи средней силы между динамикой показателей магистрального и регионарного кровотока с одной стороны и показателей бронхиальной проводимости — с другой. Все указанные величины показателей имеют отрицательную корреляцию средней силы с изменением концентрации лактата в капиллярной крови. Очевидно, что физическая нагрузка, выполняемая в теплом помещении, вызывает сбалансированную перестройку механизмов дыхания и кровообращения, обеспечивая достаточный уровень адаптации к условиям двигательной активности.

При выполнении физической нагрузки на холоде картина в разных группах спортсменов принципиально различается. У игроков группы Ф наблюдается снижение силы корреляционных связей и уменьшение их числа. Корреляция изменения концентрации лактата с динамикой величины МОС 75 становится недостоверной, а с динамикой величины ПОС — слабой. Снижаются связи между динамикой показателей дыхания и кровотока, а также кровотока и концентрации лактата. Противоположную картину можно наблюдать у спортсменов группы ЗФ. Можно отметить усиление всех связей, особенно значительно возрастает связь между динамикой показателей кровотока и МОС 75, а также показателей кровотока и концентрации лактата.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Часть полученных нами результатов укладывается в традиционные схемы регуляции функций организма в условиях холода [11–14]. У спортсменов обеих групп при выполнении физической нагрузки в теплом помещении наблюдается достоверное возрастание показателей, характеризующих магистральный и регионарный кровоток в нижней конечности. Причем, если магистральный кровоток усиливается в равной степени у всех спортсменов, то усиление регионарного кровотока более выражено у игроков группы Ф. Так, прирост РИ у игроков Ф был существенно выше, чем у игроков ЗФ. Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны показателей быстрого и медленного кровенаполнения — прирост их в группе Ф был существенно выше, чем ЗФ. Также можно отметить, что в группе Ф показатели кровотока в области голени были достоверно выше, чем в области бедра, тогда как в группе ЗФ такие различия отсутствовали.

Аналогично ожидаемые результаты фиксировались при нахождении игроков в покое на холоде — у представителей обеих групп снижалась максимальная скорость быстрого наполнения (в области бедра и в области голени), в меньшей степени — средняя скорость медленного наполнения (только в области бедра). Также в равной степени снижались показатели магистрального кровотока.

По данным литературы, при охлаждении снижение внутренней температуры и температуры мышц ниже оптимального уровня приводит к существенному снижению максимального потребления кислорода, сердечного выброса, частоты сокращений сердца, экономичности работы и, естественно, работоспособности. Например, у хорошо тренированных мужчин при снижении внутренней температуры на 1°С максимальное потребление кислорода (VO_{2max}) снижается на 5–6%, а работоспособность при выполнении продолжительной работы аэробного характера — на 20% [15]. Вместе с тем, имеющиеся в литературе сведения указывают на возможное повышение теплопродукции и гипертермии при произвольной мышечной деятельности у человека после кратковременных мышечных тренировок на холоде [16, 17].

Таким образом, у обеих групп спортсменов отмечается эффективная реализация механизмов адаптации как к физическим нагрузкам, так и к холодовым воздействиям — при условии, что эти факторы воздействуют по отдельности [18]. Периферический кровоток у игроков группы Ф в большей степени адаптирован к физическим нагрузкам в сравнении со спортсменами группы ЗФ.

Однако при сочетанном воздействии факторов физической нагрузки и холода, гораздо более адаптированной оказывается система кровообращения игроков ЗФ — все показатели магистрального и регионарного кровотока нижней конечности после нагрузки увеличивались в большей степени, чем у игроков в группе Ф. В итоге регионарный кровоток в нижней конечности игроков ЗФ был существенно выше, чем у игроков Ф, разница показателей между группами — в 2 раза. Можно предполагать, что регулярное сочетанное воздействие физических нагрузок и холода формирует специфический адаптационный механизм, обеспечивающий оптимальное приспособление именно к выполнению физических нагрузок при пониженной температуре. В то же время формирование этого механизма несколько снижает способность регионарного кровотока адаптироваться к физическим нагрузкам, выполняемым в теплом помещении.

Данные литературы свидетельствуют, что физическая нагрузка приводит к усилению кровотока в конечности, что является важным физиологическим механизмом поддержания гомеостаза и обеспечения физической работоспособности [19, 20]. В то же время в условиях охлаждения периферический кровоток снижается — работает один из ключевых механизмов терморегуляции, связанный с централизацией кровообращения и поддержания постоянства температуры внутренних органов [21, 22]. Кроме того, значительное снижение мышечной температуры по сравнению с оптимальным уровнем, приводит к нарушению целесообразного вовлечения в работу мышечных волокон различных типов, внутри- и межмышечной координации, снижению скорости мышечного сокращения, уровня мышечной силы, экономичности работы, способности к эффективному управлению движениями.

Со стороны показателей бронхиальной проходимости у игроков Ф и ЗФ в состоянии покоя в теплом помещении различий не обнаруживалось. При выполнении нагрузки в теплом помещении у обеих групп отмечалось увеличение бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов. Причем различий между группами игроков после нагрузки так же не наблюдали.

Иная картина наблюдалась при нахождении обследуемых в состоянии покоя на холоде. У игроков ЗФ отмечалось уменьшение бронхиальной проходимости на уровне крупных и средних бронхов. У игроков Ф снижалась бронхиальная проходимость на всех уровнях, степень снижения была выше — все показатели в состоянии покоя были ниже, чем в группе ЗФ.

При выполнении физической нагрузки на холоде у игроков ЗФ наблюдали увеличение всех показателей. Но, учитывая, что у данной группы на холоде в покое были снижены показатели бронхиальной проходимости на уровне крупных и средних бронхов, прирост возвращал их до ис-

ходных величин, которые фиксировались в состоянии покоя в тепле. В то же время показатели проходимости мелких бронхов существенно увеличивались по сравнению с исходным уровнем.

У игроков Ф реакция на физическую нагрузку на холоде существенно отличалась от игроков ЗФ. Все показатели бронхиальной проходимости после физической нагрузки на холоде у игроков Ф были достоверно ниже, чем у игроков ЗФ.

По данным литературы, при чрезмерно интенсивной мышечной работе в условиях низкой температуры потребление кислорода не возрастает по сравнению с выполнением нагрузки при стандартной температуре. Возможно, что в этом случае импульсация с рецепторов мышц оказывается более мощной, чем импульсация с терморецепторов кожи, на которую действует холодовой раздражитель, и терморегуляторное усиление обмена в связи с охлаждением не наступает. Эти сведения указывают на зависимость адаптивных изменений в организме от степени охлаждения в процессе занятий зимними видами спорта [22].

Таким образом, у обеих групп спортсменов реализуются физиологические механизмы перестройки дыхательной системы — в ответ на физическую нагрузку увеличивается проходимость мелких бронхов, что способствует усилению поглощения кислорода, а при холодовом воздействии, прежде всего, снижается проходимость крупных и средних бронхов, что способствует снижению теплопотерь в легких. При выполнении физической нагрузки на холоде эти два механизма вступают в определенное противоречие друг с другом, тем самым снижая эффективность работы системы дыхания. В то же время у адаптированных лиц — игроков группы ЗФ, реакция системы дыхания на холодовое воздействие выражена слабее, что указывает на развитие у этих спортсменов фенотипических механизмов адаптации к физическим нагрузкам в условиях холода.

Для объяснения механизмов выявленных различий можно привлечь имеющиеся в литературе данные о функциональных перестройках системы дыхания у спортсменов. При физических нагрузках, выполняемых при комнатной температуре, отключаются механизмы, направленные на экономию работы дыхания и сердца. К обеспечению кислородного запроса организма подключается структурный компонент диффузии, увеличивается альвеолярный объем — в том числе за счет расширения мелких бронхов [23-26].

При холодовом воздействии включается срочная реакция ограничения дыхательного объема за счет сужения верхних отделов воздухоносных путей, которая достигает максимума через 10–20 мин. У людей, адаптированных к холодовым воздействиям, реакция через 10 мин исчезает, а у неадаптированных сохраняется, приводя к гипоксии [27-29].

Физическая нагрузка ожидаемо способствовала существенному увеличению концентрации лактата в крови у всех спортсменов. При этом, если нагрузка выполнялась в тепле, различия между группами отсутствовали. При выполнении же нагрузки в условиях холода увеличение концентрации лактата у игроков группы Ф было достоверно выше, чем у игроков группы ЗФ. Концентрация лактата в капиллярной крови является важным показателем эффективности работы энергообеспечивающих механизмов — прежде всего кислородтранспортирущих систем и аэробного потенциала скелетных мышц [30, 31].

Результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что физическая нагрузка, выполняемая на холоде, у адаптированных спортсменов (группа ЗФ) способствует усилению сопряжения между системами дыхания и кровообращения, выстраиванию функциональной системы, характеризующейся сильными связями и обеспечивающей оптимальную адаптацию к сочетанному воздействию физических нагрузок и холода. Об этом может свидетельствовать увеличение числа корреляционных связей между показателями различных систем и их силы. В то же время у неадаптированных лиц (группа Ф) в условиях сочетания физической нагрузки и холодового воздействия, напротив, происходит рассинхронизация взаимодействия систем дыхания и кровообращения (количество и сила корреляционных связей снижаются), что приводит к снижению адаптационных способностей [32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют определить основные закономерности физиологической адаптации игроков в зимний футбол. Спортивная тренировка в зимнем футболе формирует ряд физиологических особенностей, которые способствуют усилению сопряжения между системами дыхания и кровообращения, выстраиванию более жесткой функциональной системы, характеризующейся сильными связями и обеспечивающей оптимальную адаптацию к сочетанному воздействию физических нагрузок и холода. Учет этих особенностей и разработка специальных тренировочных программ, направленных на их оптимизацию, будут способствовать увеличению функционального резерва кардиореспираторной системы спортсменов и, как следствие, росту спортивных результатов.

Финансирование работы. Исследование выполнено при поддержке Программы развития ТГУ (“Приоритет-2030”) и темы № АААА-А21-121011990040-8.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены комиссией по биоэтике Биологического института Томского государственного университета (Томск), протокол № 33 от 02.12.2019 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. Идея работы и планирование эксперимента — Л.В. Капилевич, сбор и обработка данных — А.А. Ильин, Л. Цзяо, Ф. Сяо, написание и редактирование статьи — Л.В. Капилевич, А.А. Ильин, С.Г. Кривощеков, одобрение финальной версии статьи, подлежащей публикации — С.Г. Кривощеков и Л.В. Капилевич.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ильин А.А., Андреев В.И., Искакова Г.С.* Зимний футбол как средство физического воспитания студентов технического вуза // Теория и практика физической культуры. 2008. № 7. С. 24.
2. *Капилевич Л.В., Гужов Ф.А., Бредихина Ю.П., Ильин А.А.* Физиологические механизмы обеспечения точности и координации движений в условиях неустойчивого равновесия и движущейся цели (на примере ударов в спортивном каратэ) // Теория и практика физической культуры. 2014. № 12. С. 22.
3. *Ильин А.А., Марченко К.А., Капилевич Л.В.* Состояние и перспективы развития зимнего футбола в регионах России // Вестник Томского государственного университета. 2013. № 369. С. 151.
4. *Castellani J.W., Tipton M.J.* Cold Stress Effects on Exposure Tolerance and Exercise Performance // Compr. Physiol. 2015. V. 6. P. 443.
5. *Кривощеков С.Г., Балиоз Н.В., Водяницкий С.Н., Пинигина И.А.* Индивидуальные особенности адаптации к физическим нагрузкам в условиях холодного климата / Адаптация человека в экологическим и социальным условиям Севера. Сыктывкар, Екатеринбург: УрО РАН, 2012. С. 90.
6. *Gatterer H., Dünnwald T., Turner R. et al.* Practicing Sport in Cold Environments: Practical Recommendations to Improve Sport Performance and Reduce Negative Health Outcomes // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. V. 18. № 18. P. 9700.
7. *Mäkinen T.M., Hassi J.* Health problems in cold work // Ind. Health. 2009. V. 47. № 3. P. 207.
8. *Nimmo M.* Exercise in the cold // J. Sports Sci. 2004. V. 22. № 10. P. 898.
9. *Rintamaki H.* Human responses to cold // Alaska Med. 2007. V. 49. Suppl. 2. P. 29.
10. *Doubt T.J.* Physiology of exercise in the cold // Sports Med. 1991. V. 11. № 6. P. 367.
11. *Нагорнов М.С., Давлетьярова К.В., Ильин А.А., Капилевич Л.В.* Физиологические особенности техники броска футболистов с нарушениями опорно-двигательного аппарата // Теория и практика физической культуры. 2015. № 7. С. 8.
12. *Кабачкова А.В., Фролова Ю.С., Дмитриева А.М. и др.* Изменение кровотока нижних конечностей у волейболистов при выполнении одномоментной функциональной пробы // Вестник Томского государственного университета. 2014. № 388. С. 219.
13. *Попова И.Е., Германов Г.Н., Цуканова Е.Г.* Особенности региональной гемодинамики у легкоатлетов-бегунов на средние дистанции // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2010. № 2. С. 104.
14. *Кабачкова А.В., Фролова Ю.С., Капилевич Л.В.* Реакция регионарного кровотока нижних конечностей на ступенчатую эргометрическую нагрузку у спортсменов // Теория и практика физической культуры. 2014. № 10. С. 16.
15. *Bergh U., Ekblom B.* Physical performance and peak aerobic power at different body temperatures // J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1979. V. 46. № 5. P. 885.
16. *Баженов Ю.И.* Термогенез и мышечная деятельность при адаптации к холоду. Л.: Наука, 1981. 105 с.
17. *Бочаров М.И.* Терморегуляция организма при холодовых воздействиях (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2015. № 2. С. 5.
18. *Garcia-Retortillo S., Javierre C., Hristovski R.* Cardiorespiratory coordination in repeated maximal exercise // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 387.
19. *Аршинова Н.Г., Викулов А.Д., Ботин А.И.* Сопряженность физиологических механизмов регуляции сердечной деятельности и кроветворения у спортсменов // Вестник ЮУрГУ. 2009. № 27. С. 26.
20. *Баранова Е.А., Капилевич Л.В.* Функциональная адаптация сердечно-сосудистой системы у спортсменов, тренирующихся в циклических видах спорта // Вестник Томского государственного университета. 2014. № 383. С. 176.
21. *Racinais S., Oksa J.* Temperature and neuromuscular function // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2010. V. 20. Suppl 3. P. 1.
22. *Petrofsky J.S., Burse R.L., Lind A.R.* The effect of deep muscle temperature on the cardiovascular responses of man to static effort // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1981. V. 47. № 1. P. 7.
23. *Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В., Гультяева В.В.* Функциональная организация системы внешнего дыхания при физической нагрузке // Бюллетень СО РАМН. 2012. Т. 32. № 6. С. 69.

24. *Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В.* Дыхание в условиях низких температур // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. № 50. С. 9.
25. *Carlsen K.H.* Sports in extreme conditions: The impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes // Br. J. Sports Med. 2012. V. 46. № 11. P. 796.
26. *Kennedy M.D., Faulhaber M.* Respiratory function and symptoms post cold air exercise in female high and low ventilation sport athletes // Allergy Asthma Immunol. Res. 2018. V. 10. № 1. P. 43.
27. *Гудков А.Б., Попова О.Н.* Внешнее дыхание человека на Европейском Севере. Архангельск: Изд-во Северного гос. мед. ун-та, 2012. 252 с.
28. *Пинигина И.А., Макарова Н.В., Кривощеков С.Г.* Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при высоких спортивных нагрузках у коренных жителей Якутии // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 2. Р. 130.
29. *Stensrud T., Berntsen S., Carlsen K.H.* Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment // Respir. Med. 2007. V. 101. № 7. P. 1529.
30. *Schlader Z.J., Stannard S.R., Mundel T.* Human thermoregulatory behavior during rest and exercise — a prospective review // Physiol. Behav. 2010. V. 99. № 3. P. 269.
31. *Фисенко В.И.* Физическая работоспособность при экстремальном действии холода // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 162.
32. *Кривощеков С.Г., Урюмцев Д.Ю., Гультяева В.В., Зинченко М.И.* Кардио-респираторная координация при острой гипоксии у легкоатлетов-бегунов // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 4. Р. 80.
33. *Gultyaeva V.V., Uryumtsev D.Y., Zinchenko M.I. et al.* Cardiorespiratory coordination in hypercapnic test before and after high-altitude expedition // Front. Physiol. 2021. V. 12. P. 673570.

REFERENCES

1. *Ilyin A.A., Andreev V.I., Iskakova G.S.* [Winter football as a means of physical education for students of a technical university] // Teoriya i Praktika Fizicheskoy Kultury. 2008. № 7. P. 24.
2. *Kapilevich L.V., Guzhov F.A., Bredikhina Yu.P., Il'in A.A.* [Physiological mechanisms to ensure accuracy and coordination of movements under conditions of unstable equilibrium and moving target (the case of strikes in sports karate)] // Teoriya i Praktika Fizicheskoy Kultury. 2014. № 12. P. 22.
3. *Ilyin A.A., Marchenko K.A., Kapilevich L.V.* [Status and prospects of winter football Russian regions] // Bulletin of Tomsk State University. 2013. № 369. P. 151.
4. *Castellani J.W., Tipton M.J.* Cold Stress Effects on Exposure Tolerance and Exercise Performance // Compr. Physiol. 2015. V. 6. P. 443.
5. *Krivoshchekov S.G., Balioz N.V., Vodyanitskii S.N., Pinigina I.A.* [Individual characteristics of adaptation to physical activity in cold climates] (Human adaptation to the environmental and social conditions of the North). Syktyvkar: Ural. Otd. Russ. Akad. Nauk, 2012. P. 90.
6. *Gatterer H., Dünnwald T., Turner R. et al.* Practicing Sport in Cold Environments: Practical Recommendations to Improve Sport Performance and Reduce Negative Health Outcomes // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. V. 18. № 18. P. 9700.
7. *Mäkinen T.M., Hassi J.* Health problems in cold work // Ind. Health. 2009. V. 47. № 3. P. 207.
8. *Nimmo M.* Exercise in the cold // J. Sports Sci. 2004. V. 22. № 10. P. 898.
9. *Rintamaki H.* Human responses to cold // Alaska Med. 2007. V. 49. Suppl. 2. P. 29.
10. *Doubt T.J.* Physiology of exercise in the cold // Sports Med. 1991. V. 11. № 6. P. 367.
11. *Nagornov M.S., Davlet'yarova K.V., Il'in A.A., Kapilevich L.V.* [Physiological features of shot technique of football players with musculoskeletal disorders] // Teoriya i Praktika Fizicheskoy Kultury. 2015. № 7. P. 8.
12. *Kabachkova A.V., Frolova Yu.S., Dmitrieva A.M. et al.* [Blood flow change in the lower extremities of volleyball players during functional tests] // Vestnik of Tomsk State University. 2014. № 388. P. 219.
13. *Popova I.E., Germanov G.N., Tsukanova E.G.* [Particularities of regional hemodynamics among the middle distance runners] // Scientific notes of Lesgaft University. 2010. № 2. P. 104.
14. *Kabachkova A.V., Frolova Yu.S., Kapilevich L.V.* [Reaction of lower limb regional blood flow to step ergometric load in athletes] // Theory and Practice of Physical Culture. 2014. № 10. P. 16.
15. *Bergh U., Ekblom B.* Physical performance and peak aerobic power at different body temperatures // J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1979. V. 46. № 5. P. 885.
16. *Bazhenov Yu.I.* [Thermogenesis and muscle activity during adaptation to cold]. L.: Nauka, 1981. 105 p.
17. *Bocharov M.I.* [Thermoregulation in cold environments (review)] // J. Med. Biol. Res. 2015. № 2. P. 5.
18. *Garcia-Retortillo S., Javierre C., Hristovski R.* Cardiorespiratory coordination in repeated maximal exercise // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 387.
19. *Arshinova N.G., Vikulov A.D., Botin A.I.* Associativity of physiological mechanisms of warm activity and hematosis regulation at sportsmen // Bulletin of SUSU. 2009. № 27. P. 26.
20. *Baranova E.A., Kapilevich L.V.* [Functional adaptation of the cardiovascular system in athletes exercising in cyclic sports] // Bulletin of Tomsk State University. 2014. № 383. P. 176.
21. *Racinais S., Oksa J.* Temperature and neuromuscular function // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2010. V. 20. Suppl 3. P. 1.

22. *Petrofsky J.S., Burse R.L., Lind A.R.* The effect of deep muscle temperature on the cardiovascular responses of man to static effort // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1981. V. 47. № 1. P. 7.
23. *Shishkin G.S., Ustyuzhaninova N.V., Gultyaeva V.V.* [Functional organization of respiratory system during physical activity] // Bull. Sib. Branch Russ. Acad. Med. Sci. 2012. V. 32. № 6. P. 69.
24. *Shishkin G.S., Ustyuzhaninova N.V.* [Respiration at low temperatures conditions] // Bulletin of Physiology and Pathology of Breathing. 2013. № 50. P. 9.
25. *Carlsen K.H.* Sports in extreme conditions: The impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes // Br. J. Sports Med. 2012. V. 46. № 11. P. 796.
26. *Kennedy M.D., Faulhaber M.* Respiratory function and symptoms post cold air exercise in female high and low ventilation sport athletes // Allergy Asthma Immunol. Res. 2018. V. 10. № 1. P. 43.
27. *Gudkov A.B., Popova O.N.* [External respiration of humans in the European North]. Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State Medical University, 2012. 252 p.
28. *Pinigina I.A., Makharova N.V., Krivoshchekov S.G.* Structural-functional changes in the cardiovascular system during high athletic activity in aboriginals of Yakutia // Human Physiology. 2010. V. 36. № 2. P. 238.
29. *Stensrud T., Berntsen S., Carlsen K.H.* Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment // Respir. Med. 2007. V. 101. № 7. P. 1529.
30. *Schlader Z.J., Stannard S.R., Mundel T.* Human thermoregulatory behavior during rest and exercise - a prospective review // Physiol. Behav. 2010. V. 99. № 3. P. 269.
31. *Fisenko V.I.* [Physical performance under extreme cold] // Bulletin of the Northern State Medical University. 2010. № 1. P. 162.
32. *Krivoshchekov S.G., Uryumtsev D.Yu., Gultyaeva V.V., Zinchenko M.I.* Cardiorespiratory coordination in acute hypoxia in runners // Human Physiology. 2021. V. 47. № 4. P. 429.
33. *Gultyaeva V.V., Uryumtsev D.Y., Zinchenko M.I. et al.* Cardiorespiratory coordination in hypercapnic test before and after high-altitude expedition // Front. Physiol. 2021. V. 12. P. 673570.

Physiological Features of the Response of the Respiratory and Circulation Systems to Physical Load in Students Engaged in Winter Football

L. V. Kapilevich[a, b, *], A. A. Ilyin[c], L. Jiao[a], F. Xiao[a], S. G. Krivoshchekov[d]

[a]*National Research Tomsk State University, Russia*

[b]*National Research Tomsk Polytechnic University, Russia*

[c]*Tomsk University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russia*

[d]*Scientific Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia*

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

Adaptive changes in the circulatory and respiratory systems under the influence of winter football training were studied. 50 men aged 21-25 years — 3rd-4th year students — were examined: control group — 25 people specializing in "soccer" (S), main group — 25 people studying in the specialization "winter football" (WF). The examination was performed twice — before and after physical activity. Running (average pace, 180 steps/min) for 15 minutes was used as dosed physical activity. The loads were performed either indoors at a temperature of plus 22–24°C, or in winter outside at a temperature of minus 18–20°C. Indoor and outdoor surveys were carried out on different days. Assessment of peripheral blood flow in the lower extremities was performed using rheography; to assess the main blood flow in the femoral artery, Doppler ultrasound was used. The study of external respiration functions was carried out using pneumotachography. The lactate concentration in capillary blood was determined photometrically. It has been shown that physical activity performed in the cold in adapted athletes (WF group) promotes increased integration between the respiratory and circulatory systems, ensuring the formation of a functional system characterized by stronger connections for optimal adaptation to the combined effects of physical activity and cold. In athletes training indoors (group S) under conditions of a combination of physical activity and cold exposure, on the contrary, desynchronization of the interaction of the respiratory and circulatory systems occurs, which leads to a decrease in adaptive reserves. Thus, sports training in winter football triggers phenotypic adaptive changes and creates a number of physiological mechanisms that promote increased integration between the respiratory and circulatory systems, providing optimal adaptation to the combined effects of physical activity and cold. The obtained facts will be useful for the development of special training programs aimed at increasing the functional reserve of the cardiorespiratory system of athletes training in cold conditions.

Keywords: winter football, cold, physical activity, peripheral blood flow, external respiration.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 84–93

УДК 616-092.6

СОПРЯЖЕННОСТЬ β-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© 2024 г. С. А. Афанасьев[1, *], М. А. Манукян[1], Т. Ю. Реброва[1], И. В. Зюбанова[1], Э. Ф. Муслимова[1], Е. И. Солонская[1], В. А. Корепанов[1], В. А. Личикаки[1], Д. С. Кондратьева[1], В. Ф. Мордовин[1], А. Ю. Фальковская[1]

[1]НИИ кардиологии Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

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

Поступила в редакцию 20.03.2023 г.
После доработки 29.09.2023 г.
Принята к публикации 24.11.2023 г.

В данной статье исследовали особенность сопряженности β-адренореактивности мембран (β-АРМ) эритроцитов, как показателя состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, с другими клинико-лабораторными данными при лекарственно резистентной артериальной гипертензии (РАГ) с отсутствием и наличием сахарного диабета 2-го типа (СД2). Показано, что пациенты с РАГ, независимо от наличия СД2, характеризовались сниженной адренореактивностью, при этом показатель β-АРМ эритроцитов более чем в 2 раза превышал референсные значения. Межгрупповое отличие средних показателей β-АРМ эритроцитов и частота случаев превышения этим показателем установленных референсных значений не имели существенных различий. При РАГ, независимо от наличия СД2, показатель β-АРМ эритроцитов статистически значимо сопряжен с вариабельностью артериального давления, объемом суточного диуреза и усилением контрактильной способности левого желудочка. Кроме этого, при наличии СД2 выявлена связь β-АРМ с повышением левожелудочкового эластанса, вариабельностью ритма сердца, продолжительностью АГ и СД2. Таким образом, при развитии у человека РАГ, показатель β-АРМ может быть новым биомаркером для персонализированной оценки активности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. СД2 расширяет сопряженность β-АРМ с клинико-лабораторными показателями.

Ключевые слова: β-адренореактивность мембран эритроцитов, резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, активность симпатико-адреналовой системы.

DOI: 10.31857/S0131164624020079, **EDN:** EFPJOM

Адекватное функционирование сердечно-сосудистой системы обеспечивается ее тонкой регуляцией, осуществляемой, в том числе, вегетативной нервной системой (ВНС) [1, 2]. Одной из основных функций сердечно-сосудистой системы является обеспечение поступления в ткани организма достаточного объема крови, что достигается поддержанием оптимальных значений систолического и диастолического давлений. Нарушение этого оптимума, а именно повышение артериального давления (АД), на первых порах часто являющегося компенсаторным, запускает развитие артериальной гипертонии (АГ), а затем и других хронических патологий сердечно-сосудистой системы. Это закрепляет формирующийся дисбаланс в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и определяет развитие гиперсимпатикотонии [3, 4]. Стойкая симпатическая гиперактивация рассматривается как важный фактор развития резистентной АГ (РАГ), устойчивой к медикаментозной терапии [5].

АГ является наиболее распространенной хронической патологией современного общества [6, 7], влекущей за собой колоссальный социально-экономический ущерб [8]. Сочетание АГ с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) многократно повышает кардиоваскулярные риски [9, 10], что в значительной степени обусловлено крайне высокой степенью симпатической активности [11]. Логично ожидать, что развитие СД2 на фоне АГ может изменить сложившееся соотношение между состоянием сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляцией, а также информа-

тивность биомаркеров и в частности β-адренореактивности мембран (β-АРМ) эритроцитов.

Ранее нами было показано, что динамика показателя β-АРМ эритроцитов отражает состояние вегетативной регуляции при АГ и хронической ишемической болезни сердца. Этот показатель может быть использован для объективизации отбора пациентов с РАГ для проведения процедуры симпатической денервации почечной артерии и лучшего прогнозирования эффективности этой процедуры [12, 13]. Однако нельзя исключать, что сочетанное развитие РАГ и СД2 изменит информативность показателя β-АРМ эритроцитов.

Цель работы — исследовать сопряженность β–адренореактивности мембран эритроцитов с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями у пациентов с резистентной артериальной гипертензии в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа.

МЕТОДИКА

Проводили сравнительное одномоментное исследование, в рамках которого были проанализированы данные 62 пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет с РАГ, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск). Под РАГ понимали не достижение целевого уровня АД, при приеме трех антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, после исключения неприверженности к лечению, артериальной гипертензией “белого халата” и вторичных форм артериальной гипертензией (АГ) [14]. Критериями не включения в исследование являлись: сахарный диабет 1-го типа; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) > 10%; беременность; перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (*NYHA*); тяжелые сопутствующие заболевания; травматическое и токсическое повреждение почек; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1.73м^2; инфекционные заболевания, требующие активной антибактериальной и/или противовирусной терапии.

В общей выборке 38 пациентов страдали сахарным диабетом СД2. Диагноз СД2 устанавливали руководствуясь действующими рекомендациями [15]. Все пациенты с СД2 наблюдались у эндокринолога и получали индивидуально подобранную терапию (табл. 1). Подгруппы пациентов без СД2 и с его наличием имели сопоставимый стаж АГ (24 ± 11.4 и 22.7 ± 11.0 лет соответственно), значимо не различались по возрасту (соответственно — 59.3 ± 4.8 и 62.1 ± 7.0 лет, $p = 0.09$) и гендерному составу — мужчины/женщины (соответственно — 50/50 и 34/66, $p = 0.17$). Подгруппы не различались и по антигипертензивной терапии (табл. 1).

Таблица 1. Проводимая терапия в группах пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

Показатели	Группы пациентов		*p*
	Артериальная гипертензия без сахарного диабета	Артериальная гипертензия с сахарным диабетом	
Антигипертензивная терапия			
β-адреноблокаторы, *n* (%)	18 (75.0)	34 (89.5)	0.124
Блокаторы РААС, *n* (%)	24 (100)	35 (92.1)	0.223
Диуретики, *n* (%)	22 (91.7)	38 (100)	0.146
Антагонисты кальция, *n* (%)	17 (70.8)	29 (76.3)	0.424
Спиронолактон, *n* (%)	11 (45.8)	15 (39.5)	0.408
Агонисты имидазолиновых рецепторов, *n* (%)	4 (16.7)	11 (29.0)	0.215
α-адреноблокаторы, *n* (%)	4 (16.8)	6 (15.8)	0.596
Терапия сахарного диабета			
Диета, *n* (%)	–	1 (2.6)	
Монотерапия пероральными сахар снижающими препаратами, *n* (%)	–	13 (34.2)	
Комбинированная сахар снижающая терапия, *n* (%)	–	10 (26.3)	
Инсулин, *n* (%)	–	14 (36.8)	

Примечание: n (%) – качественные значения выражены в абсолютных (*n*) и относительных величинах в процентах (%).

Выполняли комплекс клинико-инструментальных исследований согласно стандартам обследования больных АГ: измерение офисного и среднесуточного АД, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, рутинные лабораторные тесты, включающие, в том числе, измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и объема суточной мочи.

Офисное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) измеряли по стандартной методике [14], для суточного мониторирования АД использовали системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (*Meditech*, Венгрия) и *BPLab* (ООО "Петр Телегин", Россия).

ЭхоКГ-исследования проводили на ультразвуковой системе экспертного класса (*Philips IE*33, Нидерланды) по стандартному протоколу. Дополнительно рассчитывали значения артериального (*Ea*) и левожелудочкового эластансов (*Ees*) как интегральных показателей, соответственно, артериальной жесткости и жесткости миокарда левого желудочка (ЛЖ) в период систолы, а также индекс аортально-левожелудочкового сопряжения (*Ea*/*Ees*) [16]. Расчет *Ea* проводили по формуле:

$$Ea = \text{САД} \times 0.9/\text{УО}, \quad (1)$$

где САД — систолическое АД (мм рт. ст.), УО — ударный объем (мл). Для вычисления *Ees* использовали формулу:

$$Ees = \text{САД} \times 0.9/\text{КСО}, \quad (2)$$

где САД — систолическое АД (мм рт. ст.); КСО — конечный систолический объем левого желудочка.

Инструментальную оценку функционального состояния ВНС проводили на основе анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием системы комбинированного СМАД и ЭКГ (*Card*(*X*)*plore*, *Meditech*, Венгрия). По результатам долговременной записи ЭКГ измеряли спектральную плотность мощности: низкочастотный компонент (*LF*, *low frequency*) в качестве маркера симпатической активности и высокочастотный компонент (*HF*), отражающий тонус парасимпатической нервной системы (*HF*, *high frequency*) [17].

Для определения β-АРМ эритроцитов использовали образцы цельной венозной крови и коммерческие наборы "Бета-АРМ" (ООО "Агат-Мед", Россия). Метод оценки β-АРМ эритроцитов основан на феномене торможения гипоосмотического гемолиза эритроцитов β-адреноблокатором — 1-(1изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида. Это вещество связываясь с β-адренорецепторами (β-АР) мембран эритроцитов предупреждает их разрушение в гипоосмотическом буфере [18]. За 100% принимали гемолиз эритроцитов в гипоосмотическом буфере без добавления β-адреноблокатора. Референсные значения показателя β-АРМ эритроцитов, согласно инструкции производителя набора, находятся в диапазоне 2–20 усл. ед. Значения β-АРМ эритроцитов >20 усл. ед. свидетельствуют о низком присутствии адренорецепторов и снижении адренореактивности.

Для статистической обработки использовали программу *Statistica* 10.0. Проверку согласия с нормальным законом распределения признаков выполняли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В случаях нормального распределения непрерывные переменные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения — $M \pm SD$, а при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и межквартильного интервала — *Me* [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для выражения качественных значений использовали абсолютные и относительные величины — *n* (%), а при их анализе применяли точный критерий Фишера. Для оценки количественных взаимосвязей использовали параметрический коэффициент корреляции Пирсона. За критический уровень значимости *p* для всех процедур статистического анализа принимали < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в табл. 2 данные позволяют считать, что сформированные подгруппы были в целом сопоставимы по сопутствующим патологиям. При этом в подгруппе с СД2 было больше пациентов имевших ишемическую болезнь сердца или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Такой результат полностью согласуется с литературными данными о том, что наличие СД2 повышает риск развития коронарных нарушений [19]. Выявленное преобладание коронарных нарушений и наличие СД2 вполне объясняет различия, обнаруженные при статистической обработке лабораторно-клинических показателей рассматриваемых подгрупп (табл. 3).

Можно полагать, что СД2 в силу своего системного влияния исказит направленность изменений показателя β-АРМ эритроцитов. Значения этого показателя в рассматриваемых подгруппах после их статистической обработки представлены на рис. 1. Оказалось, что независимо от наличия СД2 этот показатель более чем в 2 раза превышал референсные значения. При этом, несмотря на различие клинического статуса в виде более высокой частоты коронарного атеросклероза и более низких значений диастолического АД

Таблица 2. Сопутствующие патологии в группах пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Группы пациентов		*p*
	Артериальная гипертензия без сахарного диабета	Артериальная гипертензия с сахарным диабетом	
Ишемическая болезнь сердца, *n* (%)	10 (41.67)	26 (68.4)	**0.038**
Инфаркт миокарда в анамнезе, *n* (%)	3 (12.5)	8 (21.1)	0.308
Инсульт в анамнезе	2 (8.33)	6 (15.8)	0.329
Периферический атеросклероз, *n* (%)	21 (87.5)	35 (92.1)	0.427
Дислипидемия, *n* (%)	23 (95.8)	38 (100)	0.387
Абдоминальное ожирение, *n* (%)	18 (75.0)	35 (92.1)	0.069
Изолированная систолическая артериальная гипертензия	4 (16.7)	18 (47.4)	0.426
Гипертрофия левого желудочка, *n* (%)	21 (87.5)	30 (78.9)	0.308

Примечание: n (%) – качественные значения выражены в абсолютных (*n*) и относительных величинах в процентах (%); жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Лабораторно–инструментальные и клинические показатели рассматриваемых групп ($M \pm SD$)

Показатели	Группы пациентов		*p*
	Артериальная гипертензия без сахарного диабета	Артериальная гипертензия с сахарным диабетом	
Индекс массы тела, кг/м^2	34.2 ± 4.1	35.3 ± 5.6	0.412
Офисное систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	166.8 ± 17	168,8 ± 21,4	0,703
Офисное диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	94.6 ± 9.7	84.4 ± 16.2	**0.008**
Офисная частота сердечных сокращений, уд./мин	70 ± 10.3	67.4 ± 10.3	0.354
Среднесуточное систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	156.6 ± 16.5	160.3 ± 14.2	0.359
Среднесуточное диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79.8 ± 13.5	90.8 ± 10.5	**0.002**
Гликированный гемоглобин, %	5.3 ± 0.7	7.2 ± 1.4	**0.019**
Базальная гликемия, ммоль/л	6.2 ± 0.5	8.4 ± 2.8	**0.001**
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1.73м^2	77.5 ± 15.8	69 ± 19.4	0.100

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

у больных с сочетанием РАГ и СД, межгрупповое отличие средних значений β-АРМ эритроцитов не достигало критериев статистической значимости. Отсутствовали значимые межгрупповые различия ($\chi^2 = 0.38$, $p = 0.537$) и в частоте случаев превышения показателя β-АРМ эритроцитов порога нормальных значений (рис. 2). В каждой из групп, у более 80% пациентов были получены высокие значения показателя β-АРМ эритроцитов. При этом его величина не зависела от гендерного состава групп. Так, среднее значение показателя β-АРМ эритроцитов в группе РАГ без СД у мужчин и женщин были сопоставимы (41.9 ± 18.7 против 41.0 ± 19.3, $p = 0.894$ соответственно). Наличие СД не повлияло на это соотношение. В группе пациентов с сочетанным развитием РАГ и СД, среднее значение показателя β-АРМ эритроцитов у мужчин и женщин также были сопоставимы (44.0 ± 23.2 против 47.7 ± 21.4, $p = 0.680$ соответственно).

Был проведен корреляционный анализ между показателем β-АРМ эритроцитов и другими результатами клинико-инструментального обследования пациентов. Выявлено (рис. 3, *А*), что у пациентов с РАГ без сопутствующего СД2 повышение значения β-АРМ эритроцитов статисти-

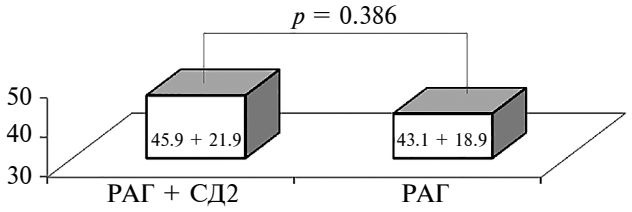


Рис. 1. Значения показателя β-АРМ эритроцитов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от отсутствия или наличия сахарного диабета 2-го типа.
По оси ординат — значение показателя β-АРМ в условных единицах; по оси абсцисс — группы пациентов (РАГ — резистентная гипертензия, СД2 – сахарный диабет 2-го типа).

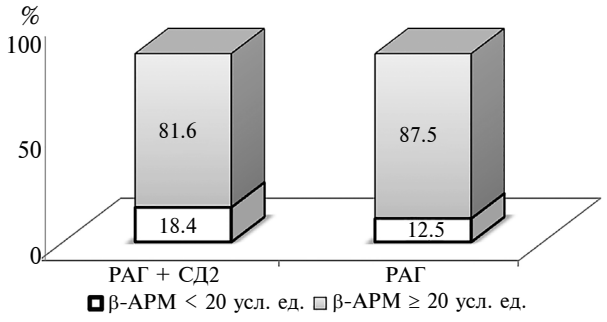


Рис. 2. Частота повышения β-АРМ эритроцитов у больных с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия диабета. По оси ординат — количество пациентов (в %), соответствующих и превышающих пороговые значения показателя β-АРМ эритроцитов; по оси абсцисс — группы пациентов (РАГ– резистентная гипертензия, СД2 – сахарный диабет 2-го типа).

чески значимо связано с увеличением вариабельности среднесуточного АД, уменьшением объема суточной мочи, возрастанием фракции выброса ЛЖ и снижением индекса артериально-левожелудочкового эластанса. Аналогичные взаимосвязи были обнаружены и для больных с сочетанием РАГ и СД 2-го типа (рис. 3, *Б*). Дополнительно к этому в данной подгруппе (рис. 4) была обнаружена значимая положительная корреляционная связь β-АРМ эритроцитов с продолжительностью АГ, показателями желудочкового эластанса и значениями низкочастотного компонента (*LF*) ВСР, при наличии отрицательных взаимосвязей с его высокочастотным компонентом (*HF*), а также с продолжительностью СД2 и уровнем HbA1c.

Известно, что увеличение значения β-АРМ эритроцитов отражает уменьшение количества функционально активных β-адренорецепторов на мембранах эритроцитов в результате длительной симпатической гиперактивации [18]. Проведенное нами сравнительное исследование групп пациентов с РАГ с наличием и отсутствием СД2 показало, что уровень β-АРМ эритроцитов этих групп значительно превышает референсные значения. Такой результат свидетельствует о том, что пациенты с РАГ, в том числе в сочетании с СД2, характеризуются сниженной адренореактивностью. Однако мы не обнаружили значимых межгрупповых отличий по величине и частоте выявляемости высоких значений этого показателя. Действительно, исходя из данных о более выраженной симпатической активности при сочетании АГ с СД2 по сравнению с моновариантным развитием АГ и СД2 [20], можно было предположить наличие значимой межгрупповой разницы по этому показателю. Обнаруженное противоречие, вероятно, является отражением возможного прямого влияния СД2 на устойчивость эритроцитов к процессу гемолиза. Это предположение согласуется с данными о том, что в условиях *in vitro* на фоне повышенного уровня глюкозы можно наблюдать как ускорение гемолиза [21], так и замедление этого процесса [22]. В связи с этим, показанная нами обратная количественная взаимосвязь β-АРМ эритроцитов с длительностью и тяжестью нарушений углеводного обмена могла быть следствием диабет-индуцированного изменения клеточных мембран. Более того, можно предположить, что хроническая гипергликемия способна лимитировать возрастание этого показателя у больных РАГ.

Примечательно, что у больных РАГ независимо от наличия или отсутствия СД2 β-АРМ эритроцитов была тесно связана с маркерами симпатической активности. Такими маркерами являются: увеличение вариабельности АД [23], уменьшение объема суточной мочи [24], усиление контрактильной способности ЛЖ вследствие положительного инотропного эффекта симпатической стимуляции [25], а также снижение сопряжения системы сердце — артерии, отражающее нарушение способности сосудистой стенки компенсировать колебания АД при усилении механической работы сердца. Не менее важно, что, согласно полученным нами результатам, сочетанное развитие РАГ и СД2 усиливало клиническое проявление гиперсимпатикотонии. Именно этим обстоятельством можно объяснить тот факт, что при сочетанном развитии РАГ и СД2 сопряженность β-АРМ эритроцитов с другими клинико-лабораторными показателями существенно расширилась. Обоснованность такого предположения подтверждается выявленной у больных РАГ с СД2 статистически значимой связи β-АРМ эритроцитов с повышением низкочастотного компонента ВСР (*LF*), и снижением его высокочастотного компонента (*HF*). Этот результат не противоречит нашим ранее опубликованным данным о сопряженности показателя β-АРМ эритроцитов с симпатикотоническим и ваготоническим изменениями вариабельности ритма сердца [26]. Кроме того, для пациентов с сочетанным развитием РАГ и СД2, нами была выявлена прямая связь β-АРМ эритроцитов с продол-

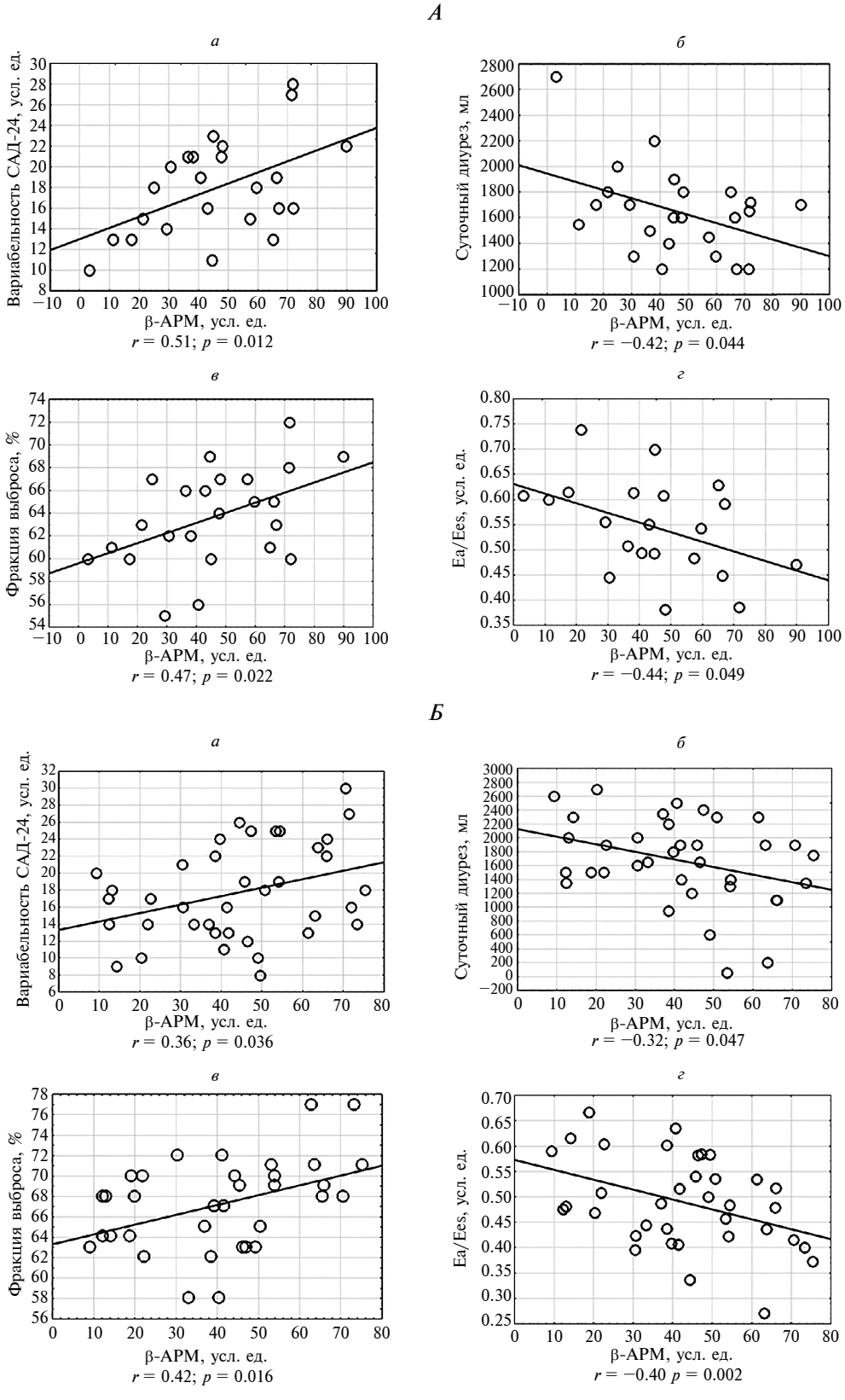


Рис. 3. Корреляционные связи β-АРМ эритроцитов с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) при отсутствии (*А*) и наличии сахарного диабета 2-го типа (СД2) (*Б*). *а* — с вариабельностью среднесуточного АД; *б* — с объемом суточной мочи; *в* — с фракцией выброса левого желудочка; *г* — с индексом артериально-левожелудочкового эластанса.

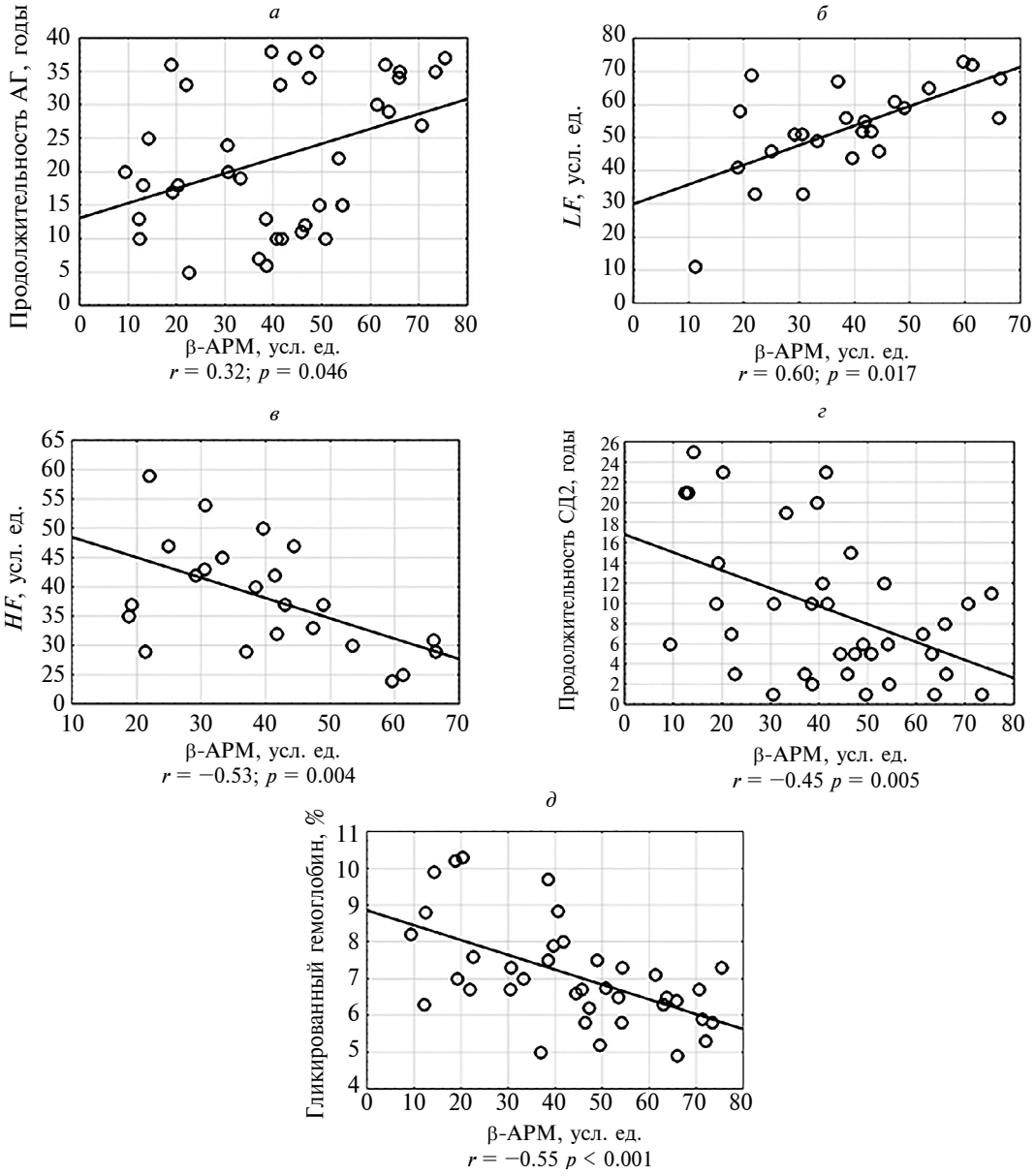


Рис. 4. Дополнительные корреляционные взаимосвязь показателя β-АРМ эритроцитов с клинико-лабораторными показателями при сочетанном развитии резистентной артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. *а* — с продолжительностью артериальной гипертензии; *б* — со значениями низкочастотного компонента (*LF*) спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР); *в* — со значениями высокочастотного компонента (*HF*) спектра ВСР; *г* — с продолжительностью СД2; *д* — с уровнем гликированного гемоглобина.

жительностью АГ. Роль нейрогенных факторов, включающих гиперсимпатикотонию, в патофизиологии АГ была доказана ранее [1, 2]. Разнонаправленность взаимосвязей β-АРМ эритроцитов с выраженностью гемодинамических и метаболических нарушений может объяснять феномен сопоставимости β-АРМ эритроцитов у больных РАГ с наличием и отсутствием СД2, несмотря на различие симпатической активности [20]. Дополнительно к этому у больных с РАГ в сочетании с СД2 нами была показана прямая связь β-АРМ эритроцитов с повышением левожелудочкового эластанса. Этот результат, вероятно, отражает ассоциацию вегетативного дисбаланса с возрастанием миокардиальной жесткости, что является характерной чертой ремоделирования миокарда при сахарном диабете [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании анализа полученных данных можно считать, что при развитии у человека лекарственно резистентной АГ, β-адренореактивность эритроцитарных мембран

может быть новым биомаркером симпатической активности, а наличие СД2 не устраняет, а напротив усиливает сопряженность этого показателя с клинико-лабораторными данными. При этом β-адренореактивность эритроцитарных мембран можно использовать для персонализированной оценки активности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения темы НИОКТР № 122020300183-4.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Комитетом по этике Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (Томск), протокол № 208 от 20.01.2021 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. Все авторы приняли участие в обсуждении идеи и композиции рукописи. Замысел — С.А. Афанасьев. Методология — В.Ф. Мардовин. Формирование когорт пациентов и их обследование — И.В. Зюбанова, Е.И. Солонская, В.А. Личикаки. Лабораторные исследования и формальный анализ результатов выполнили Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, Д.С. Кондратьева, В.А. Корепанов. Составление исходного черновика статьи — М.А. Манукян. Рецензирование и редактирование — А.Ю. Фальковская. Окончательный вариант рукописи прочитан и одобрен всеми авторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Конради А.О.* Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 102. № 4. С. 52.
2. *Конради А.О.* Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. № 6. С. 577.
3. *Гаврас А., Манолис А.Дж., Гаврас Х.* Парадигма подавления симпатической системы при хронической сердечной недостаточности // Международный медицинский журнал. 2000. № 3. С. 213.
4. *Mitoff P.R., Gam D., Ivanov J. et al.* Cardiac-specific sympathetic activation in men and women with and without heart failure // Heart. 2011. V. 97. № 5. P. 382.
5. *Law M., Morris J., Wald N.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. V. 338. P. b1665.
6. *Bernotiene G., Dulskiene V., Klumbiene J. et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // Lancet. 2021. V. 398. № 10304. P. 957.
7. *Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др.* Исследование ЭССЕ РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 5. С. 3007.
8. *Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О. и др.* Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 1. P. 2396.
9. *Hu G., Jousilahti P., Tuomilehto J.* Joint effects of history of hypertension at baseline and Type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease // Eur. Heart J. 2007. V. 28. № 24. P. 3059.
10. *Wang Z., Yan, T., Fu H.* Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardiocerebrovascular diseases: a cross-sectional study // BMC Public Health. 2021. V. 21. № 1. P. 1224.
11. *Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G.* Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension // Circulation. 2003. V. 108. № 25. P. 3097.
12. *Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А. и др.* Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертонии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 8. С. 10.
13. *Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф. и др.* Критерии отбора больных резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервации почек // Терапевтический архив. 2016. № 8. С. 14.
14. *Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др.* Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Росс. кардиол. журн. 2020. Т. 25. № 3. С. 3786.
15. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и* др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. 9-й выпуск. Т. 22. № 1S1. С. 1.

16. *Chen C.-H., Fetics B., Nevo E. et al.* Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. V. 38. № 7. P. 2028.
17. 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.
18. *Стрюк Р.И., Длусская И.Г.* Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 160 с.
19. *Leon B.M., Maddox T.M.* Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research // World J. Diabetes. 2015. V. 6. № 13. P. 1246.
20. *Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G. et al.* Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension // Circulation. 2003. V. 108. № 25. P. 3097.
21. *Marar T.* Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E // Chem. Biol. Interact. 2011. V. 193. № 2. P. 149.
22. *Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S. et al.* Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes in vitro // Redox Biol. 2015. V. 5. P. 381.
23. *Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф.* Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции // Кардиология. 2019. Т. 59. № 11. С. 56.
24. *Di Bona G.F.* Physiology in perspective: The wisdom of the body. Neural control of the kidney // J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. V. 289. № 3. P. R633.
25. *Воробьёва Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Рябов В.В.* Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 5. С. 37.
26. *Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др.* Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы // Терапевтический архив. 2016. № 1. С. 35.
27. *Сваровская А.В., Гарганеева А.А.* Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития // Сахарный диабет. 2022. Т. 25. № 3. С. 267.

REFERENCES

1. *Konradi A.O.* [Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches] // Russ. J. Cardiol. 2013. V. 102. № 4. P. 52.
2. *Konradi A.O.* [Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: role in arterial hypertension] // Arterial'naya Gipertenziya. 2012. V. 18. № 6. P. 577.
3. *Gavras I., Manolis A., Gavras C.* The paradigm of suppression of the sympathetic system in chronic heart failure // Int. Med. J. 2000. № 3. P. 213.
4. *Mitoff P.R., Gam D., Ivanov J. et al.* Cardiac-specific sympathetic activation in men and women with and without heart failure // Heart. 2011. V. 97. № 5. P. 382.
5. *Law M., Morris J., Wald N.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. V. 338. P. b1665.
6. *Bernotiene G., Dulskiene V., Klumbiene J. et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // Lancet. 2021. V. 398. № 10304. P. 957.
7. *Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al.* [Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSERF) study. Ten years later] // Cardiovasc. Ther. Prev. 2021. V. 20. № 5. P. 3007.
8. *Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O. et al.* [Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016] // Cardiovasc. Ther. Prev. 2020. V. 19. № 1. P. 2396.
9. *Hu G., Jousilahti P., Tuomilehto J.* Joint effects of history of hypertension at baseline and Type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease // Eur. Heart J. 2007. V. 28. № 24. P. 3059.
10. *Wang Z., Yan T., Fu H.* Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardiocerebrovascular diseases: a cross-sectional study // BMC Public Health. 2021. V. 21. № 1. P. 1224.
11. *Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G.* Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension // Circulation. 2003. V. 108. № 25. P. 3097.
12. *Rebrova T.Yu., Ripp T.M., Afanasiev S.A. et al.* [Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation] // Ter. Arkh. 2016. V. 88. № 8. P. 10.
13. *Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F. et al.* [Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation] // Ter. Arkh. 2016. V. 88. № 8. P. 14.
14. *Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al.* [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020] // Russ. J. Cardiol. 2020. V. 25. № 3. P. 3786.
15. *Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al.* [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus] // Diabetes Mellitus. 2019. 9th edition. V. 22. № 1S1. P. 1.
16. *Chen C.-H., Fetics B., Nevo E. et al.* Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-

systolic elastance in humans // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. V. 38. № 7. P. 2028.

17. 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.
18. *Stryuk R.I., Dlusskaya I.G.* [Adrenoreactivity and the cardiovascular system]. M.: Medicine, 2003. 160 c.
19. *Leon B.M., Maddox T.M.* Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research // World J. Diabetes. 2015. V. 6. № 13. P. 1246.
20. *Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G. et al.* Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension // Circulation. 2003. V. 108. № 25. P. 3097.
21. *Marar T.* Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E // Chem. Biol. Interact. 2011. V. 193. № 2. P. 149.
22. *Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S. et al.* Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes in vitro // Redox Biol. 2015. V. 5. P. 381.
23. *Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Borisova E.V., Piksina G.F.* [Mechanisms for the Development of Blood Pressure Variability and the Potential of Antihypertensive Drugs in Their Correction] // Kardiologiia. 2019. V. 59. № 11. P. 56.
24. *Di Bona G.F.* Physiology in perspective: The wisdom of the body. Neural control of the kidney // J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. V. 289. № 3. P. R633.
25. *Vorobyova D.A., Rebrova T.Yu., Afanasyev S.A., Ryabov V.V.* [Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction] // Russ. J. Cardiol. 2020. V. 25. № 5. P. 37.
26. *Borisova E.V., Afanasyev S.A., Rebrova T.Yu. et al.* [A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone] // Ter. Arkh. 2016. № 1. P. 35.
27. *Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A.* [Diabetes mellitus and heart failure — a modern look at the mechanisms of development] // Diabetes Mellitus. 2022. V. 25. № 3. P. 267.

The Correlation of β-Adrenoreactivity of Erythrocyte Membranes with Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Resistant Hypertension in the Presence and Absence of Type 2 Diabetes Mellitus

S. A. Afanasiev[a], *, M. A. Manukyan[a], T. Yu. Rebrova[a], I. V. Zyubanova[a], E. F. Muslimova[a], E. I. Solonskaya[a], V. A. Korepanov[a], V. A. Lichikaki[a], D. S. Kondratieva[a], V. F. Mordovin[a], A. Yu. Falkovskaya[a]

[a]*Tomsk National Research Medical Center, RAS, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia*

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

The peculiarity of the conjugation of β-adrenoreactivity of membranes (β-ARM) erythrocyte, as an indicator of the state of autonomic regulation of the cardiovascular system, with other clinical and laboratory indicators in drug-resistant arterial hypertension (RAH) with the absence and presence of type 2 diabetes mellitus (DM2) was investigated. It was shown that patients with RAH, regardless of the presence of DM2, were characterized by reduced adrenoreactivity, while the beta-ARM index of erythrocytes was more than 2 times higher than the reference values. The intergroup difference in the mean values of beta-ARM erythrocytes and the frequency of cases of exceeding the established reference values by this indicator did not have significant differences. In RAH, regardless of the presence of DM2, the beta-ARM erythrocytes index of erythrocytes is statistically significantly associated with the variability of blood pressure, the volume of daily diuresis and increased contractile capacity of the left ventricle. In addition, in the presence of DM2, the association of β-ARM erythrocyte with an increase in left ventricular elastance, heart rate variability, duration of arterial hypertension and DM2 was revealed. Thus, with the development of RAH in humans, the β-ARM erythrocyte indicator can be a new biomarker for personalized assessment of the activity of autonomic regulation of the cardiovascular system. CD2 expands the conjugacy of β-ARM erythrocyte with clinical and laboratory parameters.

Keywords: β-adrenoreactivity of erythrocyte membranes, resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, activity of the sympatho-adrenal system.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 94–100

УДК 612.844+61.84+617.74

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКОГО АППАРАТА ГЛАЗА В УСЛОВИЯХ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ

© 2024 г. М. А. Грачева[1, 2, *], О. М. Манько[1]

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

[2]Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

**E-mail: mg.iitp@gmail.com*

Поступила в редакцию 17.07.2023 г.
После доработки 15.09.2023 г.
Принята к публикации 20.09.2023 г.

Данные исследований зрительного аппарата космонавтов показывают, что после космического полета (КП) в зрительной системе могут происходить различные изменения: уплощение глазного яблока, отек диска зрительного нерва, гиперметропический сдвиг рефракции и другие. Механизм их возникновения активно изучается. Среди модельных экспериментов, имитирующих агрессивные факторы КП, в плане изучения изменений глаза одними из наиболее перспективных кажутся эксперименты по моделированию микрогравитации в условиях “сухой” иммерсии. Цель исследования — оценить перспективность использования “сухой” иммерсии как модели для изучения внутриглазных изменений в условиях космического полета. В работе представлены данные по оценке состояния глаза испытателей после нахождения в иммерсионной ванне в течение 5 дней (10 испытуемых) и 21 дня (6 испытуемых). У всех испытуемых оценивали рефракцию и динамическую аккомодацию при помощи авторефкератометра с функцией аккомодографии *Righton Speedy-i k-model*. По данным рефракции показана тенденция к смещению рефракции в положительную сторону в среднем на 0.11 диоптрий для 5 дней иммерсии (доверительный интервал (–0.06)–(+0.28)) и на 0.29 диоптрий для 21 дня иммерсии (д.и. (–0.28)–(+0.86)); статистической достоверности различий подтверждено не было, что может быть связано с малым числом испытуемых и ограниченной мощностью статистического критерия, однако тенденция требует дополнительного изучения. По результатам оценки аккомодации был показан значительный индивидуальный разброс. Предварительные данные позволяют предположить, что “сухая” иммерсия может оказаться перспективной моделью для изучения влияния сниженной гравитации на зрительный аппарат. Для уточнения возможных эффектов требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: SANS-синдром, “сухая” иммерсия, оптика глаза, зрение космонавтов, рефракция глаза, аккомодация глаза.

DOI: 10.31857/S0131164624020081, **EDN:** EFKQGO

Исследование космоса является одним из приоритетных направлений современной науки, и большинство исследовательских задач этой области не могут решаться без прямого участия человека. Увеличение длительности космических полетов (КП) и перспективы дальних космических экспедиций на Луну и Марс ставят новые задачи перед специалистами из области космической биологии и медицины. Ключевым приоритетом является сохранение жизни, снижение рисков травм и нарушений здоровья, поддержание работоспособности космонавтов.

Одна из актуальных тем исследования в космической медицине в настоящее время — исследование влияния КП на зрение человека. Впервые об этой проблеме активно заговорили в 2011 г. [1], когда были опубликованы первые данные о возникновении ассоциированного с КП нейроокулярного синдрома (*space associated neuro-ocular syndrome*) – синдрома *SANS*.

На данный момент нет единого мнения ни о механизмах возникновения зрительных нарушений, ни о методах их профилактики или восстановления зрения после их возникновения, ни об их обратимости, ни о том, кто именно из космонавтов особенно подвержен таким изменениям (т.е. кто попадает в группу риска). Все эти вопросы являются актуальными направлениями исследования. При этом нарушение

зрительных функций может существенно влиять на работоспособность высококвалифицированного персонала, поэтому требует тщательного контроля.

Основными симптомами *SANS* являются отек диска зрительного нерва, уплощение глазного яблока, появление хориоретинальных складок и ватообразных очагов, а также гиперметропический сдвиг рефракции и ухудшение зрения вблизи [2–4].

В ряде публикаций космического агентства *NASA* упоминается, что гиперметропический сдвиг рефракции может достигать 1.5 диоптрии после 6 мес. полета [1], что может существенно влиять на работоспособность на близком расстоянии наблюдения. По данным субъективного опроса, проведенного *NASA* среди 300 астронавтов, почти 50% участников длительных полетов и 23% участников краткосрочных полетов отметили ухудшение зрения вблизи в качестве заметного симптома [1]. Некоторые авторы предполагают, что гиперметропический сдвиг может быть ассоциирован с уплощением глазного яблока. Однако данные исследований показывают, что уплощение обычно происходит в зоне диска зрительного нерва, а не в зоне фовеа [5, 6].

Помимо описанных в литературе объективных сдвигов в сторону положительной (гиперметропической) рефракции, существуют также данные о субъективных жалобах космонавтов на ухудшение зрения вблизи. При этом зрение вблизи может зависеть не только от рефракции испытуемого, но и от его аккомодационной функции. Известно, что аккомодация с возрастом ухудшается, и часто оказывается существенно сниженной у лиц от 45 лет [7]. Учитывая, что возраст многих космонавтов превышает 35 лет, важно оценивать для исследований эффектов *SANS* не только рефракцию, но и динамику аккомодационной функции.

Исследования нарушений зрительных функций у космонавтов имеют ряд ограничений. Во-первых, это всегда небольшая выборка, ведь экипажи космического корабля имеют малый размер. Во-вторых, индивидуальная вариабельность испытуемых может быть очень существенной: испытуемые могут иметь разный возраст, нагрузку, длительность полета и др. В-третьих, космонавты, как правило, не расположены сообщать о начальных проблемах со здоровьем, т.е. отследить начало патологического процесса может быть проблематично.

Для исследования влияния факторов КП на организм человека успешно используются наземные модельные эксперименты. В число таких экспериментов входят изоляционные эксперименты (“Сириус”, “Марс-500” и другие), эксперименты по антиортостатической гипокинезии, эксперименты с использованием “сухой” иммерсии. Например, в ряде работ было показано, что эксперименты по антиортостатической гипокинезии могут успешно моделировать *SANS*-подобные эффекты [6, 8–11] и могут использоваться как для исследования механизмов, так и для изучения перспективных средств профилактики *SANS*.

В российской космической медицине помимо экспериментов по антиортостатической гипокинезии активно используются эксперименты в условиях “сухой” иммерсии [12]. Впервые “сухая” иммерсия была предложена в СССР, в Институте медико-биологических проблем (г. Москва) [13, 14]. В настоящее время российские экспериментальные стенды по-прежнему остаются уникальными: мало где в мире проводятся эксперименты в таких условиях. В экспериментах по “сухой” иммерсии испытуемый погружается в ванну с теплой водой, но поверхность воды покрыта водонепроницаемой пленкой большой площади, т.е. кожа испытателя не контактирует с жидкостью. Таким образом, создается безопорная среда, осевая разгрузка и условия гипокинезии. Показано, что “сухая” иммерсия может моделировать ряд эффектов, возникающих в ходе КП [15, 16]. Однако исследования зрительных функций человека в рамках модельных экспериментов по “сухой” иммерсии до сих пор проводились очень ограниченно.

Цель настоящего исследования — оценить рефракцию и аккомодацию глаза до и после нахождения испытателей в “сухой” иммерсии; оценить перспективность “сухой” иммерсии как модели для исследования ассоциированного с КП нейро-окулярного синдрома (*SANS*-синдрома).

МЕТОДИКА

“Сухая” иммерсия. Эксперимент “сухая” иммерсия проводили на специализированном экспериментальном стенде в Институте медико-биологических проблем РАН (г. Москва). Стенд представляет собой специальную ванну с теплой водой, в которой поверхность воды покрыта водонепроницаемой пленкой большой площади. При помещении в ванну испытатель погружается в объем жидкости, но при этом кожные покровы не соприкасаются с влагой. Таким образом, создаются условия осевой разгрузки. В течение всего времени эксперимента испытуемые находятся в ванне, кроме 15 мин в день, зарезервированных для гигиенических процедур.

В работе рассматриваются данные двух экспериментов по “сухой” иммерсии испытателей с разной длительностью иммерсии: 5 дней и 21 день.

Испытуемые. В эксперименте по 5-дневной “сухой” иммерсии были получены данные 10 испытателей мужчин в возрасте 25–45 лет. В эксперименте по 21-дневной сухой иммерсии были получены данные для 6 испытателей мужчин в возрасте 25–35 лет.

Методы измерения. Для оценки влияния экспериментальных условий “сухой” иммерсии на оптический аппарат глаза использовали авторефкератометр *Righton Speedy-i k-model* (Япония) с функцией аккомодографии. В начале измерения оценивали рефракцию каждого глаза отдельно, без циклоплегии, затем, методом оптического увеличения аккомодационной нагрузки, оценивали коэффициент аккомодационного ответа и частоту микрофлуктуаций аккомодации, также для каждого глаза отдельно. Оценки авторефкератометром проводили однократно до погружения в “сухую” иммерсию и однократно после выхода из эксперимента. У одного испытуемого из группы 21-дневной иммерсии оценка аккомодации была повторно проведена через пять дней после выемки из иммерсионной среды. Для количественной оценки данных оценивали сфероэквивалент рефракции (СЭР) по формуле [17]:

$$\text{СЭР} = Sph + \tfrac{1}{2} \times Cyl, \qquad (1)$$

где *Sph* — сферический компонент рефракции, *Cyl* — цилиндрический компонент рефракции (независимо от угла оси цилиндрического компонента). Для сравнения полученных данных использовали средние значения и доверительные интервалы, медианы распределений, а также критерии сравнения средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка рефракции. Результаты оценки рефракции для двух групп испытуемых представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1. Изменения показателей рефракции в двух экспериментах по “сухой” иммерсии

Статистика	5-дневная иммерсия	21-дневная иммерсия
Разность медиан после и до иммерсии, диоптрии	0.19	0.24
Среднее изменение рефракции после иммерсии, диоптрии	0.11	0.29
Доверительный интервал среднего изменения, диоптрии	(—0.06) (+0.28)	(—0.28) (+0.86)

Распределение данных для обоих экспериментов не отличается от нормального (тест Колмогорова-Смирнова, $p = 0.2$, $p = 0.2$, $p = 0.08$, $p = 0.09$ для 5 дней до, 5 дней после, 21 дня до, 21 дня после, соответственно).

При рассмотрении графиков на рис. 1 можно видеть, что после иммерсии медианы распределений имеют смещение в сторону положительной (гиперметропической) рефракции, аналогично подобным смещениям после КП. Та же динамика видна и при оценке средних значений распределений (табл. 1). Однако сравнение средних не выявило значимых различий распределения ни в 5-дневной ($p > 0.05$), ни в 21-дневной иммерсии ($p > 0.05$), что может быть связано также с недостаточной мощностью критерия из-за малых размеров выборок и малой величины эффекта.

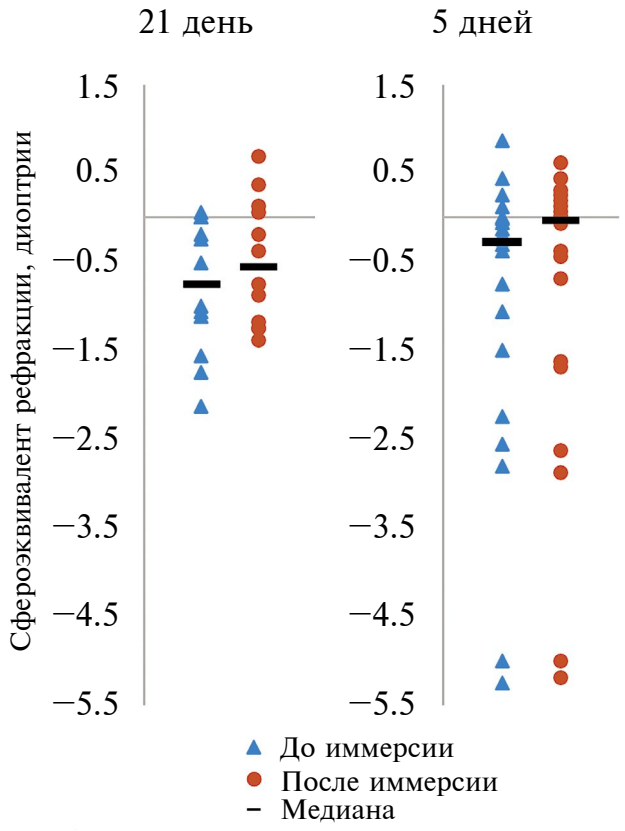


Рис. 1. Данные оценки рефракции до и после иммерсии в двух экспериментах: 5-дневной и 21-дневной “сухих” иммерсиях.

Точками представлены данные индивидуальных измерений; горизонтальными линиями представлены медианы распределений.

Для более точных оценок наличия и величины данного смещения в условиях “сухой” иммерсии требуются дополнительные исследования.

Оценка аккомодации. Оценка аккомодации проводилась для показателей аккомодационного ответа и частоты микрофлуктуаций аккомодации. В обоих экспериментах мы не обнаружили значимых изменений показателей для большинства испытателей. На рис. 2 приведены примеры типичных аккомодограмм для трех испытателей из эксперимента по 21-дневной иммерсии. Из рис. 2 видно, что как аккомодационный ответ, так и спектр микрофлуктуаций до и после иммерсии близки. (Важно понимать, что аккомодационный ответ в данном типе тестов никогда не достигает уровня аккомодационной нагрузки, обозначенной пунктирной линией; этот эффект называется *accommodation lag* и присутствует даже у здоровых испытателей с хорошей аккомодационной функцией).

Пунктирные столбцы отражают аккомодационную нагрузку, задаваемую прибором (в измерении было 4 ступени нагрузки). Высота сплошных столбцов отражает аккомодационный ответ глаза на нагрузку. Цвет сплошных столбцов отражает частоту микрофлуктуаций. Для всех трех испытателей выраженных изменений после пребывания в иммерсионной среде не выявлено.

Для одного испытуемого аккомодограмма после иммерсии существенно изменилась (рис. 3). Из рис. 3 видно, что не только спектр частот микрофлуктуаций оказался значительно выше, но и аккомодационный ответ на нагрузку растет немонотонно (на графике для правого глаза в первый день после иммерсии имеются выраженные пики). Оценка аккомодации через пять дней после иммерсии показывает лучшую динамику аккомодационного ответа (нет патологических пиков в ответ на нагрузку), однако спектр микрофлуктуаций аккомодации по-прежнему имеет больше высокочастотных компонент, чем спектр до иммерсии. Это может говорить об остаточном напряжении аккомодации и о неполном восстановлении зрительной системы спустя пять дней после выхода испытателя из иммерсии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании оценивались рефракция глаза и аккомодационная функция глаза для двух групп испытуемых, принимавших участие в экспериментах по “сухой” иммерсии длительностью 5 дней и 21 день. Полученные в обоих экспериментах данные хорошо согласуются между собой: несмотря на то, что мы не смогли обнаружить статистически значимых различий, в обеих выборках наблюдается тенденция к гиперметропическому сдвигу рефракции, аналогично тому, как это происходит в условиях КП. Однако для подтверждения и уточнения показанных эффектов требуются дополнительные исследования.

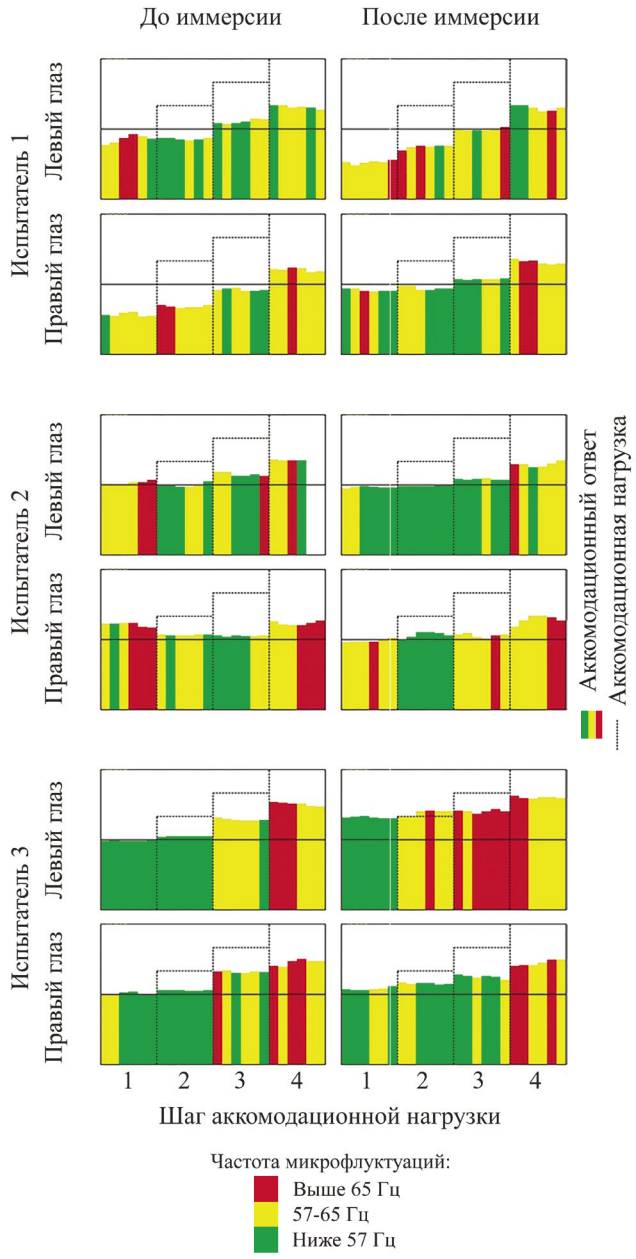


Рис. 2. Данные оценки динамики аккомодационной функции у трех испытателей из группы 21-дневной иммерсии.

В одной из первых же публикаций, подробно освещающих возникновение зрительных нарушений после КП, авторы упоминают возможное влияние аккомодационной функции на снижение качества зрения вблизи, а также высказывают предположения о возможной связи этих нарушений с возрастом испытателей [1]. Однако до сих пор существует очень мало данных об исследовании аккомодационной функции в КП или в модельных экспериментах. В данной работе была проведена оценка динамической аккомодации испытателей до и после нахождения в иммер-

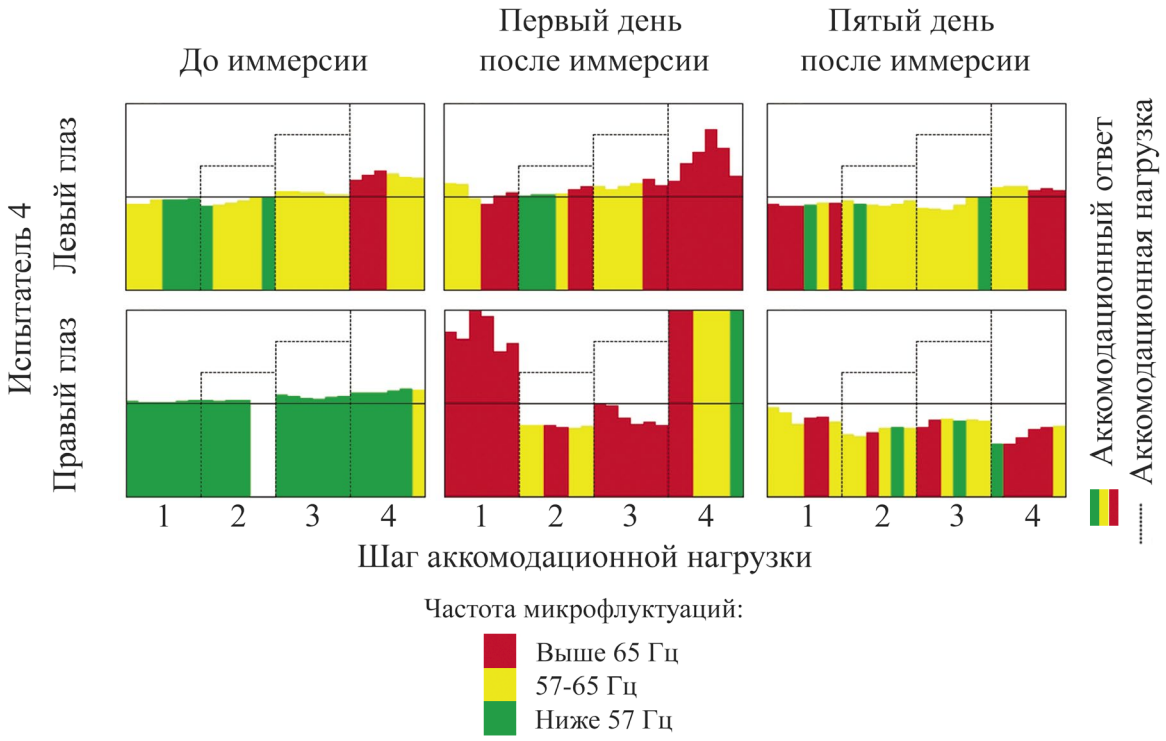


Рис. 3. Данные оценки динамики аккомодационной функции у одного испытателя из группы 21-дневной иммерсии до иммерсии, в первый день после выемки из иммерсионной среды и в пятый день после выемки из иммерсионной среды. Обозначения см. рис. 2.

сионной среде. Значимого влияния эксперимента на аккомодационную функцию выявлено не было, хотя была существенная индивидуальная вариабельность результатов. Для одного испытуемого показатели микрофлуктуаций аккомодации оказались выше после эксперимента, что может говорить о спазме или повышенном напряжении аккомодации.

Несмотря на то, что наземные модельные эксперименты (например, “сухая” иммерсия) дают более широкие возможности исследовать физиологию человека, чем исследования в КП, тем не менее, и в рамках подобных экспериментов существует множество ограничений. Поэтому важно представить полученные данные, так как они могут быть свидетельством перспективности “сухой” иммерсии для моделирования и исследования синдрома *SANS*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе получены данные рефракции и аккомодации глаза у испытателей в 5-дневной и 21-дневной “сухой” иммерсии. Показано, что данные рефракции имеют тенденцию к гиперметропическому сдвигу, аналогично сдвигу, обнаруживаемому у космонавтов после КП. По показателям аккомодации до и после иммерсии различия были обнаружены только для одного испытателя.

Предварительные данные позволяют предположить, что “сухая” иммерсия может оказаться перспективной моделью для изучения влияния сниженной гравитации на зрительный аппарат. Для уточнения возможных эффектов требуются дополнительные исследования.

Изучение факторов, способных влиять на организм человека в длительных КП, тестирование методов профилактики нарушений и выявление групп риска среди членов экипажа является важной задачей космической медицины. Исследование зрительных функций является важнейшим направлением в данной области, так как зрение может существенно влиять и на качество жизни, и на работоспособность космонавтов.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках научной темы ИМБП РАН FVFR-2024-0034 (1023022700092-0-3.1.4;3.1.9;5.1.1) и в рамках государственного задания ИППИ РАН (НИОКТР Тема № 1.2.1-0028/24, регистрационный номер 1021061609839-4-1.2.1;1.6.23 от 18 апреля 2023 г.).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последую-

щих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом ИМБП РАН (Москва), протоколы № 483 от 03.08.2018 г. и № 471 от 15.03 2018 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.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам ИМБП РАН, организовавшим и круглосуточно поддерживавшим сложные иммерсионные эксперименты, а также испытуемым, принимавшим участие в обоих экспериментах.

Вклад авторов в публикацию. Авторы в равной степени внесли вклад в сбор материала, организацию исследования, обзор литературы и написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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.
2. *Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al.* Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) // Eye. 2018. V. 32. № 7. P. 1164.
3. *Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al.* Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update // NPJ Microgravity. 2020. V. 6. P. 7.
4. *Wojcik P., Batliwala S., Rowsey T. et al.* Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): a review of proposed mechanisms and analogs // Expert Rev. Ophthalmol. 2020. V. 15. № 4. P. 249.
5. *Kramer L.A., Sargsyan A.E., Hasan K.M. et al.* Orbital and intracranial effects of microgravity: findings at 3-T MR imaging // Radiology. 2012. V. 263. № 3. P. 819.
6. *Sater S.H., Natividad G.C., Seiner A.J. et al.* MRI-based quantification of posterior ocular globe flattening during 60 days of strict 6° head-down tilt bed rest with and without daily centrifugation // J. Appl. Physiol. 2022. V. 133. № 6. P. 1349.
7. Аккомодация: руководство для врачей. Под ред. Катаргиной Л.А. М.: “Апрель”, 2012. 136 с.
8. *Laurie S.S., Macias B.R., Dunn J.T. et al.* Optic disc edema after 30 days of strict head-down tilt bed rest // Ophthalmology. 2019. V. 126. № 3. P. 467.
9. *Laurie S.S., Lee S.M., Macias B.R. et al.* Optic disc edema and choroidal engorgement in astronauts during spaceflight and individuals exposed to bed rest // JAMA Ophthalmol. 2020. V. 138. № 2. P. 165.
10. *Laurie S.S., Greenwald S.H., Pardon G.L.P. et al.* Optic disc edema and chorioretinal folds develop during strict 6° head-down tilt bed rest with or without artificial gravity // Physiol. Rep. 2021. T. 9. № 15. P. e14977.
11. *Hargens A.R., Vico L.* Long-duration bed rest as an analog to microgravity // J. Appl. Physiol. 2016. V. 120. № 8. P. 891.
12. *Tomilovskaya E.S., Shigueva T.A., Sayenko D.G. et al.* Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 284.
13. *Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф.* Возможность проведения длительной водной иммерсии методом “сухого” погружения // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1976. Т. 10. № 9. С. 82.
14. Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice. Eds. Nicogossian A.E., Huntoon C.L., Polk J.D., Williams R.S., Doarn C.R., Schneider V.S. New York: Springer, 2016. 509 p.
15. *Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е. и др.* 21-суточная “сухая” иммерсия: особенности проведения и основные итоги // Авиакосм. и эколог. мед. 2020. Т. 54. № 4. С. 5.
16. *Navasiolava N.M., Custaud M.A., Tomilovskaya E.S. et al.* Long-term dry immersion: Review and prospects // Eur. J. Appl. Physiol. 2011. V. 111. № 7. P. 1235.
17. *Мягков А.В., Парфенова Н.П., Демина Е.И.* Руководство по медицинской оптике. Часть 1. Основы оптометрии. М.: Апрель, 2016. 205 с.

REFERENCES

1. *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.
2. *Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al.* Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) // Eye. 2018. V. 32. № 7. P. 1164.
3. *Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al.* Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update // NPJ Microgravity. 2020. V. 6. P. 7.
4. *Wojcik P., Batliwala S., Rowsey T. et al.* Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): a review of proposed mechanisms and analogs // Expert Rev. Ophthalmol. 2020. V. 15. № 4. P. 249.
5. *Kramer L.A., Sargsyan A.E., Hasan K.M. et al.* Orbital and intracranial effects of microgravity: findings at 3-T MR imaging // Radiology. 2012. V. 263. № 3. P. 819.
6. *Sater S.H., Natividad G.C., Seiner A.J. et al.* MRI-based quantification of posterior ocular

globe flattening during 60 days of strict 6° head-down tilt bed rest with and without daily centrifugation // J. Appl. Physiol. 2022. V. 133. № 6. P. 1349.

7. [Akkomodatsiya: rukovodstvo dlya vrachei] (Accommodation: A guide for physicians). Ed. Katargina L.A. M.: "Aprel'", 2012. 136 p.
8. *Laurie S.S., Macias B.R., Dunn J.T. et al.* Optic disc edema after 30 days of strict head-down tilt bed rest // Ophthalmology. 2019. V. 126. № 3. P. 467.
9. *Laurie S.S., Lee S.M., Macias B.R. et al.* Optic disc edema and choroidal engorgement in astronauts during spaceflight and individuals exposed to bed rest // JAMA Ophthalmol. 2020. V. 138. № 2. p. 165.
10. *Laurie S.S., Greenwald S.H., Pardon G.L.P. et al.* Optic disc edema and chorioretinal folds develop during strict 6° head-down tilt bed rest with or without artificial gravity // Physiol. Rep. 2021. T. 9. № 15. P. e14977.
11. *Hargens A.R., Vico L.* Long-duration bed rest as an analog to microgravity // J. Appl. Physiol. 2016. V. 120. № 8. P. 891.
12. *Tomilovskaya E.S., Shigueva T.A., Sayenko D.G. et al.* Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 284.
13. *Shulzhenko E.B., Vil-Villiams I.F.* [Possibility of long term water immersion performance by the method of "dry" immersion] // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. 1976. V. 10. № 9. P. 82.
14. Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice. Eds. Nicogossian A.E., Huntoon C.L., Polk J.D., Williams R.S., Doarn C.R., Schneider V.S. New York: Springer, 2016. 509 p.
15. *Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Amirova L.E. et al.* [21-day dry immersion: design and primary results] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2020. V. 54. № 4. P. 5.
16. *Navasiolava N.M., Custaud M.A., Tomilovskaya E.S. et al.* Long-term dry immersion: Review and prospects // Eur. J. Appl. Physiol. 2011. V. 111. № 7. P. 1235.
17. *Myagkov A.V., Parfenova N.P., Demina E.I.* [Rukovodstvo po meditsinskoi optike. Chast' 1. Osnovy optometrii] (Manual of medical optics. Part 1. Fundamentals of Optometry). M.: "Aprel'", 2016. 205 p.

Optical Apparatus of the Eye under Conditions of "Dry" Immersion

M. A. Gracheva[a, b, *], O. M. Manko[a]

[a] *Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

[b] *Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), RAS, Moscow, Russia*

**E-mail: mg.iitp@gmail.com*

The studies of the astronauts' vision show that after space flight various changes can occur in the visual system: flattening of the eyeball, optic disc edema, hyperopic refractive shift, and others. The mechanisms of those changes are being actively studied. Among model experiments simulating aggressive factors of space flight, experiments on modeling microgravity in conditions of "dry" immersion seem to be one of the most promising in terms of studying eye changes. The aim: to evaluate the prospects of using "dry" immersion as a model for studying intraocular changes in space flight conditions. The paper presents data on the evaluation of the eye condition of the test subjects after being in the immersion bath for 5 days (10 subjects) and 21 days (6 subjects). Refraction and dynamic accommodation were evaluated in all subjects using an autorefkeratometer Righton Speedy-i k-model with dynamic accommodation assessment function. The refraction data showed a trend toward a positive refractive shift of 0.11 diopters on average for 5 days of immersion (confidence interval (–0.06)–(+0.28)) and 0.29 diopters for 21 days of immersion (c.i. (–0.28)–(+0.86)); no statistical significance of the differences was confirmed, which may be due to the small number of subjects and the limited power of the statistical criterion. However, the trend requires further investigation. A significant individual variation was shown in the results of accommodation assessment. Preliminary data suggest that "dry" immersion may be a promising model for studying the effects of reduced gravity on the human visual system. Further studies are needed.

Keywords: SANS, "dry" immersion, eye optics, astronauts vision, eye refraction, eye accommodation.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 101–109

УДК 616-037

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ НА СТРУКТУРУ СТЕНКИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ИЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИВОЗРАСТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

© 2024 г. Д. П. Покусаева[1, *], И. А. Аниховская[1], С. Г. Морозов[1], М. Ю. Яковлев[1, **]

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", Москва, Россия

**E-mail: pokusaeva.d@yandex.ru*

***E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

Поступила в редакцию 29.11.2022 г.
После доработки 15.03.2023 г.
Принята к публикации 23.06.2023 г.

Интегральные показатели системной эндотоксинемии (СЭЕ): уровень эндотоксина (ЭТ) и концентрация антител к гидрофобной (АТ-ЛПС-ФОБ) и гидрофильной (АТ-ЛПС-ФИЛ) формам молекулы липополисахарида (ЛПС) в общем кровотоке, могут быть использованы для определения категории риска развития и прогрессирования атеросклероза, динамика которого является объективным маркером скорости старения. Было проведено сопоставление изображений структуры стенки брахицефальных артерий в динамике с изменениями показателей крови, что является наиболее удачной моделью мониторинга атеросклеротического процесса в клинических условиях. Обследовали 42 чел. без наличия признанных факторов риска прогрессирования атеросклероза исходно и через 1.5—2 года. Было выявлено, что показатели липидного профиля, такие как концентрация общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, индекс атерогенности не имели прогностической ценности. Тогда как в группе с прогрессированием поражения стенки артерии отмечался прирост концентрации ЭТ со снижением концентрации АТ-ЛПС-ФОБ и АТ-ЛПС-ФИЛ. В группе с регрессом атеросклеротических изменений наоборот, на фоне снижения концентрации ЭТ, отмечался прирост АТ. При проспективном исследовании был обнаружен чрезвычайно важный факт снижения концентрации ЛПС в крови пациентов с положительной динамикой морфологических проявлений атеросклероза, свидетельствующее как об обратимости атеросклеротического процесса, так и об участии ЭТ в атерогенезе, что является реальной перспективой продления срока жизни индивида и указывает путь достижения этой цели – "антиэндотоксиновый".

Ключевые слова: системная эндотоксинемия, микробиота, эндотоксин, липополисахарид, воспаление, антиэндотоксиновый иммунитет, атеросклероз, атерогенез.

DOI: 10.31857/S0131164624020095, **EDN:** EFIHTR

Способность кишечной микрофлоры индуцировать воспаление, постулированная более трети века назад [1], нашла свое подтверждение в исследованиях на клинических моделях стресса [2], обусловливающего мобилизацию эндотоксина (ЭТ) из депо (кишечника и жировой ткани [3]) в общую гемоциркуляцию и повышение концентрации липополисахарида (ЛПС) крови [2]. Это биологическое явление приобрело практическое значение с появлением воспалительной концепции атерогенеза [4] и эндотоксиновой теории атеросклероза [5], которые позволили найти объяснение следующим фактам: вспышки инфекционных заболеваний увеличивают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); перенесенный разлитой перитонит обусловливает прогрессирование атеросклероза [6]; наличие взаимосвязи между составом микробиома (NB определяет уровень кишечной проницаемости) и тяжестью течения ССЗ [7, 8]. Показатели системной эндотоксинемии (СЭЕ) могут быть использованы для определения категории риска развития и прогрессирования атеросклероза [9–11], динамика которого является объективным маркером скорости старения. В связи с этим, возникла необходимость проведения проспективных исследований динамики изменений структуры сосудистой стенки и интегральных показателей СЭЕ. Наиболее удачным методом прижизненного мониторинга морфологических изменений в стенке артерии является дуплексное

сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, которое позволяет с высокой точностью охарактеризовать ее структуру, выявить начальные изменения и осуществлять достоверный контроль за динамикой развития патологического процесса путем сопоставления полученных изображений [12]. Основываясь на вышеизложенном целесообразно проведение проспективного исследования, цель которого — выявление предполагаемой взаимосвязи между уровнем содержания ЛПС в общем кровотоке и интегральными показателями активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) с морфологическими изменения структуры стенки сонных артерий.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 42 чел. среднего возраста (55 лет [49–59 лет]) обоего пола без признаков воспалительных заболеваний и клинических проявлений болезней атеросклеротической природы. По лабораторным данным у пациентов отмечали изменения в показателях липидного профиля, что и явилось основанием к включению их в исследование. Набор пациентов проводили из числа лиц, наблюдающихся в ООО “КДО” (Клиническая база ФГБНУ НИИОПП — Институт общей и клинической патологии, г. Москва). При включении в исследование все пациенты заполняли опросник, включающий факт курения, артериальной гипертонии, возраст, пол. Необходимыми условиями включения в исследование были отсутствие: субъективных жалоб, крупных повреждений (в течение трех месяцев до исследования), приема липид-снижающих и противовоспалительных препаратов, инфаркта миокарда и инсульта головного мозга, сахарного диабета (в анамнезе); с индексом массы тела не превышающим 30 кг/м^2 (по методу Кетле) и уровнем артериального давления не более 150/90 мм рт. ст.

Пациентам было проведено УЗИ-сканирование на аппарате *MEDISON SA*9900 (Южная Корея) экстракраниального отдела сонных артерий с применением линейного датчика с частотой 5–12 МГц. Исследование осуществляли из переднего доступа (рис. 1). Оценивали состояние артериальной стенки, производили измерение толщины комплекса интима-медиа.

При выявлении атеросклеротической бляшки описывали степень стеноза, структура бляшки за счет ее эхогенности и протяженности поражения. Поскольку единого мнения по нормативной толщине комплекса “интима-медиа” не существует [13] под динамическим наблюдением находились строго определенные участки артерии с максимально выраженными атеросклеротическими изменениями. Процент стенозирования оценивали *ECST*-методом (рис. 2). Пациенты со стенозом более 50% были исключены из исследования.

Производили забор венозной крови натощак из кубитальной вены. Оценивали такие показатели: концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в ммоль/л (реактивы "*Analyticon*", Германия; анализатор “*StatFax* 3300”, США — в соответствии с инструкцией). Кон-

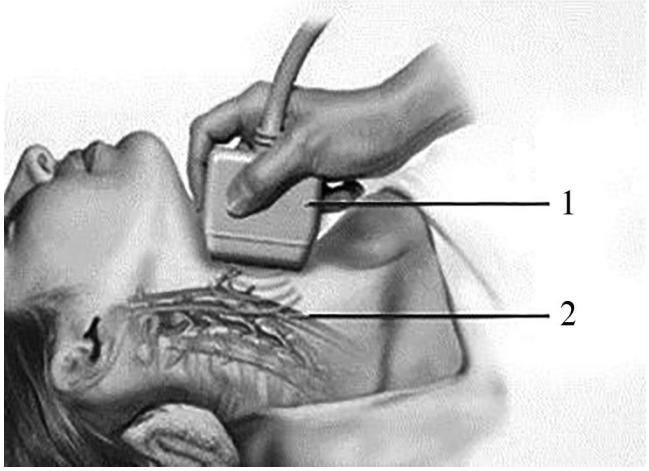


Рис. 1. Метод проведения дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. 1. Ультразвуковой датчик. 2. Сонная артерия.

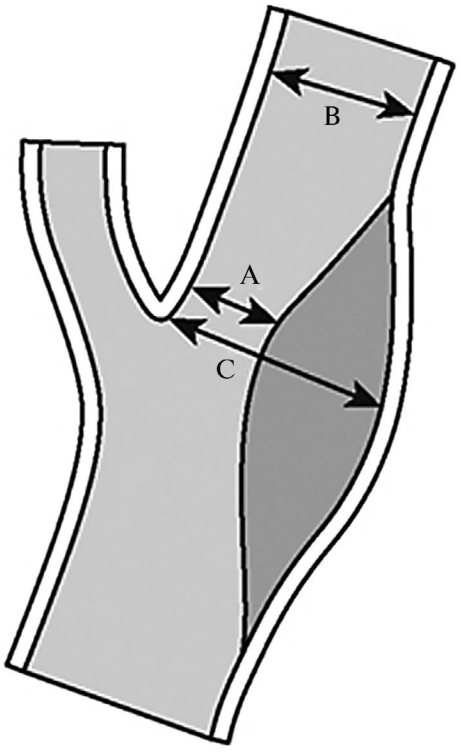


Рис. 2. Метод определения степени стенозирования $ECST = 100 \times (C - A)/C$.
A, B, C — обозначение отрезков.

центрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли по формуле:

$$ЛПНП = ОХС — ЛПВП\text{-}ТГ/2.2, \quad (1)$$

индекс атерогенности (ИА) по формуле:

$$ИА = (ОХС — ЛПВП)/ЛПВП. \quad (2)$$

Концентрацию ЛПС определяли при помощи авторской модификации ЛАЛ-теста (реактивы *Sigma*, США) в EU/мл (референтные нормативные значения 0.3–1.0 EU/мл) [14]. Активность антиэндотоксинового иммунитета оценивали путем определения концентрации антител к гидрофобной части молекулы ЭТ (АТ-ЛПС-ФОБ) и к гидрофильной части молекулы ЭТ (АТ-ЛПС-ФИЛ) в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (спектрофотометр “*Immunochem* 2100”, США) методом “СОИС-ИФА” (Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю., РФ Патент № 2609763; Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Крупник А.Н., Суджян Е.В., Гагауллина Р.И. и Гагауллин Ю.К., РФ Патент № 2011993). Проспективную оценку состояния стенки брахиоцефальных артерий и показателей крови проводили через 18–24 мес. после первого исследования с сохранением критериев включения пациентов.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием программы *Statistica* 10 и *SASJMP* 11. Уровень статистической значимости был принят на уровне ошибки 0.05. С использованием критерия Колмогорова–Смирнова оценивали нормальность распределения выборки. При описании количественных показателей использовали медиану и внутриквартильный размах в формате *Me* [25%; 75%]. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия *U*-Манна–Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса, критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона применяли при сравнении бинарных и номинальных показателей, сравнение показателей в динамике проводили методом Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном проведении дуплексного сканирования пациенты были распределены в зависимости от состояния стенки сонных артерий на три группы: “*А*-группа” – с сохраненной структурой стенки и определяемой анэхогенной медиа; “*Б*-группа” – с признаками утолщения комплекса медиа (нарушение трехслойной дифференциации слоев стенки); “*В*-группа” – определяется атеросклеротическая бляшка (АСБ) (рис. 3).

При повторном исследовании у испытуемых определялась различная динамика состояния стенки артерий (табл. 1).

У части обследуемых была отмечена положительная динамика. Определялось снижение степени стенозирования от исходных значений более чем на 5% для лиц из “*В*-группы”. Для лиц из “*Б*-группы” стал определятся анэхогенный слой медиа. Таких пациентов отнесли в группу “регресс” (8 чел.). Нами не было выявлено ни одного человека, у которого было полное регрессирование АСБ до анэхогенного слоя медиа. В литературных источниках так же не было случаев наблюдения таких изменений. В группе “прогресс” (10 чел.) отмечалось нарастание степени стеноза более 5% от исходной степени стенозирования для лиц “*В*-группы” или формирование атеросклеротической бляшки для лиц из “*Б*-группы”, а для пациентов из “*А*-группы” регистрировалось утолщение и уплотнение комплекса интима медиа. 24 чел. попали в группу без изменений (“стабилити”).

Значимых различий в группах по динамике изменений состояния стенки в зависимости от исходного состояния артерий не выявлено, что говорит о невозможности использовать визуализирующую методику, в данном случае ультразвуковое сканирование сонных артерий, как метод

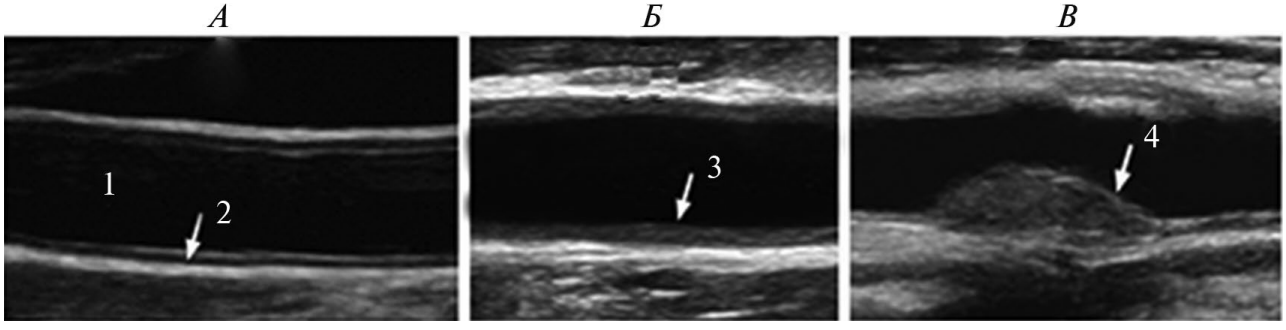


Рис. 3. Сонограммы состояние стенки при первичном сканировании (по группам).
1. Просвет сосуда. 2. Неизмененная стенка. 3. Утолщение комплекса интима-медиа. 4. Сформированная атеросклеротическая бляшка. *А*, *Б*, *В* — обозначение групп пациентов.

для оценки прогноза развития атеросклероза. Однако не было отмечено перехода пациентов из “*А*-группы” в “*В*-группу”, как и в обратном направлении, что говорит о постепенном прогрессировании атеросклероза.

Повышение эхогенности стенки артерии, определяемое в “*Б*-группе”/“прогресс”, можно сопоставить с фазой отека эндотелиального слоя и разрастанием гладкомышечных клеток. Имеется большое число работ, подтверждающих именно такое влияние ЭТ на комплекс интима-медиа [15]. Однако, как объяснить улучшение ультразвуковой картины артериальной стенки у лиц из группы “регресс”? Какие показатели могли помочь нам спрогнозировать улучшение состояния стенки артерии? В связи с этим мы сначала провели сравнение групп пациентов в зависимости от признанных факторов риска прогрессирования атеросклероза (табл. 2) и показателей липидного профиля (табл. 3), которое не обнаружило различий, что согласуется с ранее полученными нами результатами [11].

Однако и по показателям СЭЕ при первичном осмотре среди пациентов различий не выявлялось (табл. 4). У всех пациентов выявлено снижение концентрации АТ к ЭТ (АТ-ЛПС-ФОБ и АТ-ЛПС-ФИЛ) при повышении концентрации ЭТ. Данные изменения характерны для эндотоксиновой агрессии (ЭА), когда собственных иммунных механизмов недостаточно для сдерживания

Таблица 1. Распределение пациентов по динамике атеросклеротического процесса в зависимости от исходного состояния стенки (число человек и %)

Группы при повторном осмотре	Группа по исходному состоянию стенки			Уровень *p*, (*df* = 6)
	“*А*-группа” (*n* = 10)	“*Б*-группа” (*n* = 4)	“*В*-группа” (*n* = 28)	
“Регресс”, *n* = 8	0 (0.0%)	1 (25.0%)	7 (25.0%)	0.4095
“Стабилити”, *n* = 24	9 (88.9%)	2 (50.0%)	13 (46.4%)	
“Прогресс”, *n* = 10	1 (11.1%)	1 (25.0%)	8 (28.6%)	

Таблица 2. Первая точка наблюдения — распределение пациентов в группах в зависимости от общепризнанных факторов риска прогрессирования атеросклероза

Показатель	Состояние при повторном осмотре			Уровень *p* (*df* = 2)
	“регресс” (*n* = 8)	“стабилити” (*n* = 24)	“прогресс” (*n* = 10)	
Возраст	55.50 [50.00; 58.25]	56,00 [49.50; 61.00]	55.50 [54.00; 58.50]	0.9073
Курение	2 (25.0%)	2 (8.3%)	2 (20.0%)	0.4250
АГ	5 (62.5%)	8 (33.3%)	7 (70.0%)	0.0962
Мужской пол	7 (87.5%)	14 (58.3%)	4 (40.0%)	0.1228

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 3. Первая точка наблюдения – сравнение показателей липидного профиля

Показатель	Состояние при повторном осмотре			Уровень *p* (*df* = 2)
	“регресс” (*n* = 8)	“стабилити” (*n* = 24)	“прогресс” (*n* = 10)	
ОХС, ммоль/л	5.82 [5.51; 7.37]	6.49 [5.89; 7.17]	6.15 [4.60; 6.72]	0.4080
Выше нормы	8 (100.0%)	21 (87.5%)	6 (60.0%)	0.0545
ЛПНП, ммоль/л	3.87 [3.40; 5.57]	4.49 [3.95; 5.04]	3,88 [2.74; 4.73]	0.3222
Выше нормы	6 (75.0%)	23 (95.8%)	7 (70.0%)	0.0919
ЛПВП, ммоль/л	1.13 [1.08; 1.22]	1.17 [0.96; 1.45]	1.16 [1.01; 1.29]	0.8875
Ниже нормы	2 (25.0%)	7 (29.2%)	3 (30.0%)	0.9684
ТГ, ммоль/л	1.65 [1.30; 2.44]	1.48 [1.09; 2.06]	1.00 [0.94; 1.73]	0.3393
Выше нормы	3 (37.5%)	10 (41.7%)	3 (30.0%)	0.8151
Индекс атерогенности	4.67 [3.77; 5.83]	4.66 [3.63; 5.62]	4.62 [3.03; 4.95]	0.8671
Выше нормы	5 (62.5%)	15 (62.5%)	6 (60.0%)	0.9900

Примечание: ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.

системного негативного влияния ЭТ и активации хронического воспаления.

Сравнив показатели липидного профиля через 18–24 мес. у пациентов с разной динамикой изменений артериальной стенки (табл. 5) значимых различий не определялось.

Было выявлено, что ЛПНП выше нормативных показателей в группе с улучшением структуры стенки (группа “регресс”) или без динамики (группа “стабилити”), что несколько противоречит концепции атерогенного действия ЛПНП. При этом значимого снижения концентрации ЛПНП (ΔЛПНП) от исходных значений со временем в этих группах так же не зарегистрировано. Однако по показателям СЭЕ были отмечены интересные факты (табл. 6).

Таблица 4. Первая точка наблюдения - сравнение показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ)

Показатель	Состояние при повторном осмотре			Уровень p ($df = 2$)
	“регресс” ($n = 8$)	“стабилити” ($n = 24$)	“прогресс” ($n = 10$)	
ЭТ, EU/мл	1.25 [1.05; 1.39]	1.25 [0.82; 1.80]	1.23 [0.98; 1.80]	0.9566
Выше нормы	6 (75.0%)	14 (58.3%)	7 (70.0%)	0.6336
АТ-ЛПС-ФОБ, у.е.о.п.	174.00 [86.75; 242.50]	126.50 [102.50; 194.25]	131.00 [100.00; 172.75]	0.8519
Ниже нормы	4 (50.0%)	15 (62.5%)	7 (70.0%)	
Норма	0 (0.0%)	4 (16.7%)	2 (20.0%)	0.2923
Выше нормы	4 (50.0%)	5 (20.8%)	1 (10.0%)	
АТ-ЛПС-ФИЛ, у.е.о.п.	367.50 [213.00; 436.00]	298.50 [220.75; 470.25]	215.00 [192.25; 381.75]	0.4194
Ниже нормы	4 (50.0%)	15 (62.5%)	7 (70.0%)	
Норма	1 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (10.0%)	0.9265
Выше нормы	3 (37.5%)	7 (29.2%)	2 (20.,0%)	
Отношение АТ-ЛПС-ФОБ к АТ-ЛПС-ФИЛ	1.87 [1.68; 2.43]	2.15 [1.54; 3.68]	2.19 [1.26; 3.14]	0.8291

Примечание: ЭТ — уровень эндотоксина, АТ-ЛПС-ФОБ и АТ-ЛПС-ФИЛ — концентрация антител к гидрофобной и гидрофильной формам молекулы липополисахарида.

Таблица 5. Вторая точка исследования — сравнение показателей липидного профиля

Показатель	Состояние при повторном осмотре			p ($df = 2$)
	“регресс” ($n = 8$)	“стабилити” ($n = 24$)	“прогресс” ($n = 10$)	
ОХС, ммоль/л	6.22 [5.57; 6.78]	6.45 [5.97; 7.09]	6.48 [5.53; 7.59]	0.80
ΔОХС	−0.36 [−1.56; 0.46]	0.26 [-0.87; 0.96]	0.67 [−0.28; 1.72]	0.35
Выше нормы	6 (75.0%)	17 (81.0%)	8 (80.0%)	0.93
ЛПНП, ммоль/л	3.44 [3.22; 4.19]	4.40 [4.06; 5.09]	3.49 [2,75; 4,93]	0.25
ΔЛПНП	0.26 [−1.42; 0.84]	−0.0 [−0.69; 1.00]	028 [−0.59; 0.80]	0.86
Выше нормы	7 (87.5%)	20 (95.2%)	6 (60.0%)	0.03*
ЛПВП, ммоль/л	1.08 [1.04; 1.17]	1.10 [0.91; 1.35]	1,17 [1,00; 1,30]	0,85
ΔЛПВП	−0.04 [−0.07; 0.03]	−0.03 [−0.21; 0.09]	0.00 [−0.16; 0.12]	0.74
Ниже нормы	2 (25.0%)	8 (38.1%)	3 (30.0%)	0.77
ТГ, ммоль/л	1.92 [1.02; 3.55]	1.62 [1.31; 2.43]	1.30 [1.02; 2.28]	0.71
ΔТГ	−0.05 [−0.63; 1.21]	0.33 [−0.65; 1.05]	0.14 [0.06; 1.08]	0.81
Выше нормы	5 (62.5%)	10 (47.6%)	3 (30.0%)	0.38
Индекс атерогенности	5.04 [4.80; 5.24]	4.10 [3.47; 5.46]	4.46 [3.55; 5.66]	0.81
ΔИА	−0.13 [−0.85; 0.67]	0.27 [−0.67; 0.52]	0.29 [0.08; 1.30] -	0.67
Выше нормы	7 (87.5%)	12 (60.0%)	6 (60.0%)	0.34

Примечание: * – уровень $p < 0.05$. ИА — индекс атерогенности. Остальные обозначения см. в табл. 3.

Таблица 6. Вторая точка исследования – сравнение показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ)

Показатель	Состояние при повторном осмотре			p ($df = 2$)
	“регресс” ($n = 8$)	“стабилити” ($n = 24$)	“прогресс” ($n = 10$)	
ЭТ, EU/мл	0.6 [0.6; 0.68]	1.2 [0.6; 2.4]	0.6 [0.6; 1.12]	0.0489*
ΔЭТ	−0.65 [−0.79; −0.15]	0.0 [−0.3; 0.6	−0.3 [−1.21; 0.0]	0.0585
Выше нормы	0 (0.0%)	12 (52.2%)	3 (30.0%)	0.0272*
АТ-ЛПС-ФОБ, у.е.о.п.	105,0 [83,0; 193,5]	168,00 [100,75; 206,25]	78,5 [56,00; 126,50]	0.0909
ΔКомпонент А, у.е.о.п	−61.0 [−135.0; 9.0]	5.0 [−53.0; 54.0]	−44.5 [−94.00; 14.25]	0.20
Ниже нормы	5 (62.5%)	12 (50.0%)	8 (80.0%)	
В пределах нормы	2 (25.0%)	6 (25.0%)	1 (10.0%)	0.56
Выше нормы	1 (12.5%)	6 (25.0%)	1 (10.0%)	
АТ-ЛПС-ФИЛ, у.е.о.п.	362.5 [177.5; 470.0]	318.5 [183.75; 517.0]	246.0 [201.0; 317.25]	0.65
ΔКомпонент О, у.е.о.п.	−31.0 [−124.75; 62.0]	53.5 [−132.25; 143.25]	10.5 [−18.0; 51.0]	0.86
Ниже нормы	5 (62.5%)	15 (62.5%)	9 (90.0%)	
В пределах нормы	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0.52
Выше нормы	3 (37.5%)	8 (33.3%)	1 (10.0%)	
Отношение АТ-ЛПС-ФИЛ/ АТ-ЛПС-ФОБ	3.36 [1.33; 4.48]	2.36 [1.67; 2.88]	2.32 [1.7; 3.56]	0.73

Примечание: * — уровень $p < 0,05$. Остальные обозначения см. в табл. 4.

Как видно из табл. 6, максимальное снижение концентрации ЭТ было в группе с улучшением структуры стенки (группа “регресс”) (−0.65 [−0.79; −0.15] Eu/мл), в то время как снижение концентрации ЭТ в группе с прогрессированием атеросклероза (группа “прогресс”) в два раза меньше (−0.3 [−1.21; 0.0] Eu/мл), хотя порог статистической значимости составлял $p = 0.058$ и не достигал принятых значений. Но тенденция четко просматривалась. При этом абсолютное значение ЭТ пришло в норму и имело незначительный разброс показателей у 100% наблюдаемых из группы “регресс”. При оценке динамики АТ к ЭТ значимых изменений не выявлено. Следует заметить, что в группе “стабилити”, где не произошло динамических изменений стенки артерий, концентрация АТ-ЛПС-ФИЛ и АТ-ЛПС-ФОБ имели положительную динамику, несмотря на сохранение высоких показателей ЭТ (1.2 [0.6; 2.4] Eu/мл, Δ0.0 [−0.3; 0.6]), что определяет важную роль АЭИ в процессах атерогенеза и возможность использования показателей его активности в прогнозе развития атеросклероза (нуждается в дальнейшем изучении).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз является возраст-ассоциированным заболеванием, что позволяет квалифицировать динамику морфологических изменений стенки артерии как объективный маркер скорости старения [16]. Современные методы УЗИ-сканирования стенки сонных артерий предоставляют возможность прижизненно отслеживать минимальные изменения в структуре стенки сосудов и их динамику, определять эффективность тех или иных воздействий, изучать механизмы атерогенеза в клинических условиях и служить базисом для индивидуализации лечебно-профилактического процесса. Проведенное нами проспективное исследование обнаружило чрезвычайно важный факт снижения концентрации ЛПС в крови пациентов с положительной динамикой морфологических проявлений атеросклероза, свидетельствующее как об обратимости атеросклеротического процесса, так и об участии ЭТ в атерогенезе, что является реальной перспективой продления срока жизни индивида и указывает путь достижения этой цели – “антиэндотоксиновый”. Это направление уже достаточно давно используется нами для повышения эффективности лечения многих хронических заболеваний, в основе патогенеза которых лежит низкоинтенсивное воспаление: аллергические и аутоиммунные заболевания, иридоциклиты неясной и вирусной этиологии, первичное и вторичное женское бесплодие, хронические вирусные инфекции и др. [14, 17–21]. Антиэндотоксиновая составляющая лечебного процесса (АЭС) многовекторна, направлена на нормализацию интегральных показателей СЭЕ (уровня ЛПС в крови и активности АЭИ), состоит из желчегонных, энтеросорбентов, пробиотиков, диеты, внутривенного лазерного облучения крови и может быть

дополнена иными средствами: селективной энтеро- и гемосорбцией, иммунопрепаратами и хаотропными воздействиями, вызывающими конформационные изменения в структуре иммуноглобулинов с приобретением ими антиэндотоксиновой активности [14, 22–24]. В связи с этим неудивителен и тот факт, что в основе процессов старения также лежит низкоинтенсивное воспаление, обусловленное активацией врожденного иммунитета [25–27], *apriori* означающее, что снижение уровня содержания ЭТ (лиганда центрального рецептора врожденного иммунитета -TLR4) в крови может оказаться решающим фактором увеличения продолжительности жизни. Ключевым звеном в изучении воспалительного компонента процессов старения является эндотоксиновая толерантность — утрата организмом способности отвечать на избыток ЛПС в общем кровотоке повышением температуры тела, механизм которой неизвестен. Обсуждению этого вопроса и других аспектов взаимодействия микробиоты и организма будет посвящен Первый международный конгресс “Микробиота: гомеостаз, воспаление, старение”, который состоится в Республике Татарстан, Набережные Челны в октябре 2024 г.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом “Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии” (Москва), протокол № 2 от 15.03.2019 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.

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

Вклад авторов в публикацию. Д.П. Покусаева — сбор и обработка материала, написание текста статьи. И.А. Аниховская — помощь в анкетировании пациентов, в отборе пациентов для исследования. С.Г. Морозов — участие в анализе результатов исследования и их обсуждении. М.Ю. Яковлев — научный руководитель исследования, редактирование текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Яковлев М.Ю.* Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский медицинский журнал. 1988. Т. 69. № 5. С. 353.
2. *Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 87.
3. *Окороков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М. и др.* Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 6. С. 105.
4. *Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В. и др.* Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20. № 1. С. 200.
5. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновая теория атеросклероза // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 1. С. 106.
6. *Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др.* Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 4. С. 30.
7. *Маталыгина О.А.* Питание - кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4. № 1. С. 271.
8. *Singh S., Singh H., Loftus E.V., Pardi D.S.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. V. 12. № 3. P. 382.
9. *Pokusaeva D.* The role of lipopolisaccharide and antibodies to the lipopolysaccharide in the systemic circulation to the cardiovascular risk group determination // Eur. Heart J. 2020. V. 41. Issue Supplement 2. https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2943
10. *Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др.* Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 5. С. 99.
11. *Покусаева Д.П.* Возможности применения показателей системной эндотоксинемии в стратификации риска развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов зрелого и пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2019. Т. 25. № 9-10. С. 56.
12. *Gardin J.M., Bartz T.M., Polak J.F. et al.* What do carotid intima-media thickness and plaque add to the prediction of stroke and cardiovascular disease risk in older adults? The cardiovascular health study // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2014. V. 9. № 27. P. 998.
13. *Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 55. № 15. P. 1600.
14. *Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 179 с.

15. *Jiang D., Yang Y., Li D.* Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases // J. Cell Prolif. 2017. V. 50. № 2. P. e12332.
16. *Rivero-Segura N.A., Bello-Chavolla O.Y., Barrera-Vázquez O.S. et al.* Promising biomarkers of human aging: In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective // Ageing Res. Rev. 2020. V. 64. P. 101164.
17. *Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю.* Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия / Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. М.: ЗАО "КДО-тест", 2007. Т. 3. С. 42.
18. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Хасанова Г.Р., Яковлев М.Ю.* Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 3. С. 118.
19. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин Н.В. и др.* Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 3. С. 123.
20. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Аниховская И.А. и др.* Активность гуморального звена антиэндотоксинвоого иммунитета при анклозирующем спондилите ассоциирована с низкоинтенсивным воспалением и оксидативным стрессом или эндотоксиновый компонент патогенеза заболевания // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 5. С. 100.
21. *Li J., Lee D.H., Hu J. et al.* Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. V. 19. № 76. P. 2181.
22. *Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К. и др.* Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 3. С. 135.
23. *Расческов А.А., Маркелова М.М., Аниховская И.А. и др.* Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса // Казанский медицинский журнал. 2022. Т. 103. № 3. С. 467.
24. *Гордиенко А.И., Химич Н.В., Белоглазов В.А. и др.* Полиреактивная трансформация иммуноглобулинов класса G как вектор поиска потенциальных средств повышения активности антиэндотоксинового иммунитета // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 5. С. 107.
25. *Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // Nat. Res. Endocrinol. 2018. V. 14. № 10. P. 576.
26. *Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // Nature. 2019. V. 7764. № 571. P. 183.
27. *Ding E., Wang Y., Liu J. et al.* A review on the application of the exposome paradigm to unveil the environmental determinants of age-related diseases // Hum. Genomics. 2022. V. 16. № 1. P. 54.

REFERENCES

1. *Yakovlev M.Y.* [Role of intestinal microflora and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxinemia and inflammation] // Kazan Medical Journal. 1988. V. 69. № 5. P. 353.
2. *Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu.* Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. 2006. V. 32. № 2. P. 200.
3. *Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al.* Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology. 2012. V. 38. № 6. P. 649.
4. *Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., et al.* Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects // Bulletin of Siberian Medicine. 2021. V. 20. № 1. P. 200.
5. *Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Y.* Endotoxin theory of atherosclerosis // Human Physiology. 2015. V. 41. № 1. P. 89.
6. *Savelyev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V. et al.* [Intestinal failure syndrome in urgent abdominal surgery: new methodological approaches to treatment] // Trudnyy Patsiyent. 2005. V. 3. № 4. P. 30.
7. *Matalygina O.A.* [Nutrition — intestinal microbiota — cardiovascular diseases. A new dimensionnull] // Medicine: Theory and Practice. 2019. V. 4. № 1. P. 271.
8. *Singh S., Singh H., Loftus E.V., Pardi D.S.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. V. 12. № 3. P. 382.
9. *Pokusaeva D.* The role of lipopolisaccharide and antibodies to the lipopolysaccharide in the systemic circulation to the cardiovascular risk group determination // Eur. Heart J. 2020. V. 41. Issue Supplement 2. https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2943
10. *Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al.* Prognostic importance of systemic endotoxinemia indicators in atherogenesis // Human Physiology. 2019. V. 45. № 5. P. 543.
11. *Pokusaeva D.P.* [Possibilities of using indicators of systemic endotoxemia in stratifying the risk of development and progression of atherosclerosis in mature and elderly patients] // Clinical Gerontology. 2019. V. 25. № 9–10. P. 56.
12. *Gardin J.M., Bartz T.M., Polak J.F. et al.* What do carotid intima-media thickness and plaque add to the prediction of stroke and cardiovascular disease risk in older adults? The cardiovascular health study // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2014. V. 9. № 27. P. 998.
13. *Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 55. № 15. P. 1600.
14. *Yakovlev M.Yu.* [Sistemnaya endotoksinemiya. Gomeostaz i obshchaya patologiya]. M.: Nauka, 2021. 179 p.
15. *Jiang D., Yang Y., Li D.* Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential

therapeutic target for proliferative vascular diseases // J. Cell Prolif. 2017. V. 50. № 2. P. e12332.

16. *Rivero-Segura N.A., Bello-Chavolla O.Y., Barrera-Vázquez O.S. et al.* Promising biomarkers of human aging: In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective // Ageing Res. Rev. 2020. V. 64. P. 101164.
17. *Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu.* [Antiendotoxin component in the treatment of chronic inflammation and female infertility]. M: Moskovskie uchebniki SiDiPress, Novye lechebno-diagnosticheskie tekhnologii. 2007. V. 3. P. 42.
18. *Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu.* Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral disease // Human Physiology. 2015. V. 41. № 3. P. 328.
19. *Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al.* Humoral Anti-Endotoxin Immunity Imbalance as a Probable Factor in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // Human Physiology. 2019. V. 45. № 3. P. 337.
20. *Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Anikhovskaya I.A. et al.* Activity of Humoral Antiendotoxin Immunity Is Associated with Low-Intensity Inflamation and Oxidative Stress in Ankylosing Spondilitis: Endotoxin Component of Disease Pathogenesis // Human Physiology. 2022. V. 48. № 5. P. 577.
21. *Li J., Lee D.H., Hu J. et al.* Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. V. 19. № 76. P. 2181.
22. *Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K. et al.* Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression // Human Physiology. 2007. V. 33. № 3. P. 373.
23. *Rascheskov A.A., Markelova M.M., Anikhovskaya I.A., et al.* [Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process] // Kazan Medical Journal. 2022. V. 103. № 3. P. 467.
24. *Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.A. et al.* Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity // Human Physiology. 2020. V. 46. № 5. P. 54.
25. *Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // Nat. Res. Endocrinol. 2018. V. 14. № 10. P. 576.
26. *Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J. et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // Nature. 2019. V. 7764. № 571. P. 183.
27. *Ding E., Wang Y., Liu J. et al.* A review on the application of the exposome paradigm to unveil the environmental determinants of age-related diseases // Hum. Genomics. 2022. V. 16. № 1. P. 54.

The Effect of Systemic Endotoxinemia on the Structure of the Brachiocephal Arteries Wall or a Potential Clinical Model for Assessing the Efficacy of Anti-Aging Measures

D. P. Pokusaeva[a, *], I. A. Anikhovskaya[a], S. G. Morozov[a], M. Yu. Yakovlev[a, **]

[a] *Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

**E-mail: pokusaeva.d@yandex.ru*

***E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

Integrated indicators of systemic endotoxemia (SEE): the level of endotoxin (ET) and the concentration of antibodies to the hydrophobic (AT-LPS-FOB) and hydrophilic (AT-LPS-PIL) forms of the lipopolysaccharide (LPS) molecule in the general circulation can be used to determine the risk category of atherosclerosis development and progression, which dynamics is an objective marker of aging rate. The comparison of images the structure of brachycephalic arteries wall in dynamics with changes in blood parameters is one of the most successful models for monitoring the atherosclerotic process in a clinical setting. 42 people were examined without the presence of recognized risk factors for the progression of atherosclerosis at baseline and after 1.5-2 years. It was found that lipid profile indicators, such as the concentration of total cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, atherogenic index had no prognostic value. Whereas in the group with the progression of damage to the arterial wall, an increase in the concentration of ET was noted with a decrease in the concentration of AT-LPS-FOB and AT-LPS-PIL. In the group with regression of atherosclerotic changes, on the contrary, against the background of a decrease in the concentration of ET, an increase in AT was noted. A prospective study revealed an extremely important fact of a decrease in the concentration of LPS in the blood of patients with positive dynamics of morphological manifestations of atherosclerosis, indicating both the reversibility of the atherosclerotic process and the participation of ET in atherogenesis, which is a real way for extending the life of an individual and indicates the direction to achieve this goal – "antiendotoxin therapy".

Keywords: systemic endotoxinemia, microbiota, endotoxin, lipopolysaccharide, inflammation, antiendotoxin immunity, atherosclerosis, atherogenesis.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 110–132

ОБЗОРЫ

УДК 612.65+613.955+371.71

АДАПТАЦИЯ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА К ОБУЧЕНИЮ В НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЕ

© 2024 г. В. Д. Сонькин[1, *], И. В. Ермакова[1], Л. В. Макарова[1], Т. М. Параничева[1]

[1]ФГБНУ "Институт возрастной физиологии РАО", Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 18.07.2023 г.
После доработки 29.09.2023 г.
Принята к публикации 04.10.2023 г.

В систематическом обзоре литературы представлены данные о факторах школьной среды, а также о психологических, социальных и физиологических аспектах адаптации ребенка к обучению в начальной школе. Критериями успешной адаптации в этом аспекте служат успеваемость, поведение и включенность ребенка в социальную среду, а также умеренные сдвиги физиологических показателей. Описаны современные подходы к изучению физиологических реакций, связанных с адаптацией к школе, базирующиеся, в первую очередь, на динамике кортизола в слюне и вариабельности биологических ритмов. Подчеркнута роль здоровья и представлены данные по адаптации к школе детей с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ). Показана важная роль матери и внутрисемейных отношений на характер и эффективность адаптационных процессов.

Ключевые слова: дети младшего школьного возраста, адаптация к школе, психологические факторы адаптации, физиологические показатели адаптации, дети с ОВЗ.

DOI: 10.31857/S0131164624020104, **EDN:** EFFOWZ

Адаптация как научная проблема

Проблема адаптации, т.е. приспособления живой системы к условиям окружающей среды, решаемая на уровне популяций, легла в основу теории Ч. Дарвина о происхождении видов и, начиная с 3-й четверти 19 века, занимала центральное место в исследованиях эволюционистов, достигнув расцвета в середине 20 века [1]. В это же время произошло осознание важности проблемы адаптации для отдельного организма, и начались исследования форм и механизмов физиологической адаптации, приведшие к представлениям о двух относительно независимых контурах адаптационного процесса — специфической (уникальной) и неспецифической (универсальной) адаптации, получившей название "общего адаптационного синдрома" [2].

Наряду с этим, были выявлены существенные различия в динамике адаптационных изменений в зависимости от длительности экспозиции стрессогенного фактора. При этом некоторые авторы рассматривают срочную и долговременную адаптацию как последовательные ступени единого процесса [3, 4], тогда как другие понимают их как относительно независимые и нередко разнонаправленные векторы, из которых только один, а именно долговременная адаптация, реализуется через активацию генома и радикальную перестройку структур и функций организма [5].

Другой вопрос, связанный с современным пониманием индивидуальной адаптации, состоит в том, возможны ли иные, кроме адаптации, способы взаимодействия организма с окружающей средой. Традиционное представление психологов и психофизиологов состоит в том, что индивидуальная адаптация может включать в себя компоненты деятельности, направленной на изменение и благоустройство окружающей среды, либо на ее избегание [6, 7]. Однако есть и другая точка зрения: адаптация и деятельность могут рассматриваться как две различные и независимые, хотя и взаимовлияющие, формы взаимодействия организма и среды его обитания, причем адаптация — пассивная форма подчинения организма среде, тогда как деятельность — активная форма преобразования среды [8]. Разумеется, всякая адаптация может включать в себя определенные виды деятельности, а деятельность, в свою очередь, требует специфической адаптации организма к ее осуществлению [6], но нельзя не видеть, что это разные формы взаимодействия организма и среды. В абиогенной и гетерогенной среде деятельность человека может превращаться в различные формы трудовой активности, а в условиях внутривидового сообщества деятельность прояв-

ляется, в том числе, в виде разных форм социального поведения, адаптивно изменяющегося в зависимости от условий и обстоятельств.

Ученичество — одна из форм трудовой деятельности человека, возникающая вскоре после рождения и продолжающаяся много лет. Этап школьного обучения в этом ряду чрезвычайно важен потому, что на нем закладываются точки роста дальнейшего развития, реализуемые далее на протяжении всей жизни. Адаптация к этому этапу имеет принципиально важное значение, формируя условия для эффективного включения в социум и достижение индивидуальных целей развития [9]. Успешность или неуспешность адаптации к школе на начальном этапе образовательной траектории формирует образ востребованного будущего, последовательное достижение элементов которого составляет основу социально-психологического благополучия (или неблагополучия) индивидуума. Этот образ не является фатумом, и может быть со временем изменен и улучшен, но такое преобразование потребует значительных усилий и не имеет гарантий успеха. Поэтому так важно понимать, что происходит с ребенком, когда он приходит впервые в школу, и чем ему можно помочь.

Адаптация к школе: факторы и механизмы

Адаптация к школе — один из важных моментов в развитии человека, сопровождающий его переход в широкую социальную среду с множеством новых возможностей и требований, к которым, собственно, и нужна соответствующая адаптация. На уровне персональной адаптации реализуются физиологические и психофизиологические приспособления организма, обеспечивающие адекватное восприятие среды и уверенный уровень взаимодействия с ней. В течение школьной адаптации выделяют три важнейших вектора [10] (рис. 1).

При этом отчетливо видно на рис. 1, что второй и третий векторы включают не только пассивную физиологическую адаптацию, но и перестройку деятельности, которая, как правило, сопровождает адаптацию психологическую [7]. Изменение поведения ребенка — одно из узловых преобразований в процессе школьной адаптации, и в определенном смысле — его цель.

Адаптация всегда протекает неравномерно, фазно, что хорошо известно из данных физиологических и психофизиологических исследований [6]. Применительно к школьной адаптации первоклассников выделяют [11]:

1) Первый этап — ориентировочный (ярко выраженные ответные реакции организма ребенка на новые влияния и требования). Длительность — 2–3 нед.

2) Второй этап — нестойкое приспособление (поиск со стороны организма компромиссных ответных реакций на влияния и требования среды). Охватывает 4–6 нед. обучения.

3) Третий этап — период относительно стойкого приспособления (найдены наиболее комфортные варианты и пути реагирования на учебную нагрузку и новые требования среды). Проявляется после 6–8 нед. обучения.

Важно, что считать успешной адаптацией к школе — т.е. определить критерии, и в соответствии с ними — уровни развития адаптации [12]. В частности, Э.М. Александровская предлагает в качестве критериев адаптации оценивать эффективность учебной деятельности (успеваемость), усвоение школьных норм поведения, успешность социальных контактов, а также такой субъективный показатель как эмоциональное благополучие [13]. Тем не менее, структура и компоненты школьной адаптации в настоящее время все еще остаются недостаточно изученными, и являются объектом экспериментального изучения [14]. Один из интересных аспектов рассматриваемого

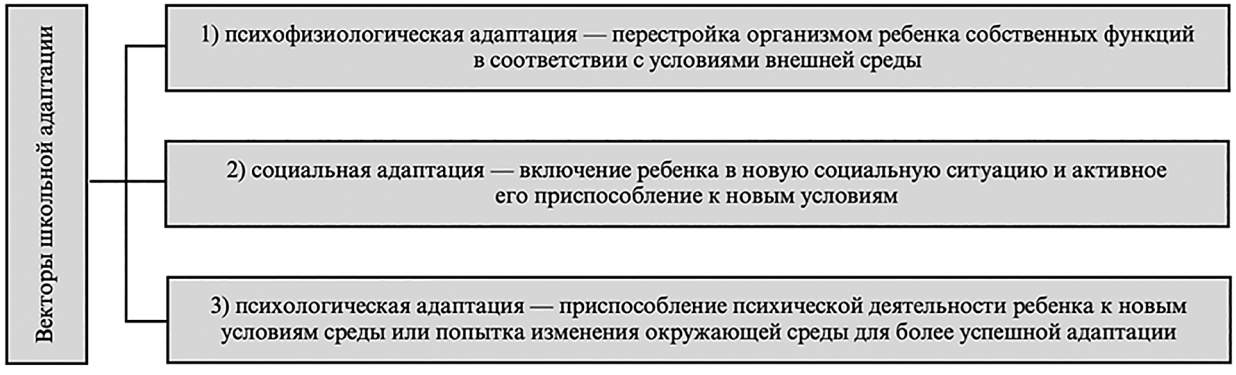


Рис. 1. Векторы школьной адаптации (по [10]).

эксперимента состоит в выявленном авторами противоречии в оценках родителями и самими детьми роли психического напряжения, возникающего в процессе адаптации: родители оценивают его положительно, тогда как дети отмечают негативное влияние напряжения на успешность их адаптации.

К критериям успешности адаптации нередко относят формирование позитивной мотивации к учебному процессу [15]. Этот критерий может быть соотнесен с характерными для социальной адаптации школьников формами взаимодействия с окружающими [16]. Признаками неблагоприятной адаптации является низкий уровень школьной мотивации и успеваемости, нарушение функционирования органов и систем организма, низкая физическая работоспособность, быстрая утомляемость, тревожность, поведенческие проблемы [17].

Е.С. Штанько и М.М. Шубович [18] подчеркивают специфику школьной адаптации в условиях цифровизации, достигшей высокого уровня в определенной мере благодаря пандемии COVID-19. Авторы обращают внимание на то, что дети, с раннего возраста погруженные в информационное пространство и привыкшие к мгновенному получению интересующей информации, при поступлении в школу не отказываются от этих привычек. С одной стороны, это помогает в обучении, поскольку дети более самостоятельны в поиске и усвоении информации, более избирательны, однако, с другой стороны, возможность легко и быстро получать информацию приводит к трудностям запоминания и уменьшению попыток самостоятельно разобраться в сути проблемы.

Еще одним аспектом, который затрагивает процесс цифровизации, является личностное развитие. Общение в социальных сетях позволяет ребенку находиться в постоянном контакте с друзьями, заводить новые знакомства, искать единомышленников, что положительно влияет на процесс межличностного общения. Однако процесс цифровизации нередко сопровождается ростом чувства одиночества среди детей, поскольку эмоциональные реакции оказываются заменены техникой, что не дает в полной мере сформироваться эмоциональной сфере ребенка [19].

Немаловажным фактором, влияющим на здоровье ребенка, является экранное время работы с различными электронными устройствами [20]. По результатам аналитического обзора мировой литературы, авторы обнаружили, что среднее экранное время школьников в возрасте от 6 до 14 лет составляло 2,77 ч в день, а 46.4% из них имели среднее экранное время $\geqslant 2$ ч в день, доля которых во время пандемии COVID-19 возросла до 59.4%. Основными видами экранного времени были просмотр программ по телевизору, на компьютере, мобильном телефоне и планшете. Целями времяпрепровождения за электронными устройствами было развлечение, обучение и общение [20].

Наконец, цифровизация ведет к расширению практики использования современных приборов и оборудования для оздоровительного воздействия на детей, особенно важного в периоды острой адаптации. В частности, широкое применение в школе находят средства биологической обратной связи и подобные им тренажеры, позволяющие, по мнению авторов, достаточно эффективно снижать тревожность у младших школьников, а обучение навыкам саморегуляции с помощью биологической обратной связи улучшает результативность социально-психологического тренинга [21].

Психологические аспекты школьной адаптации

Ведущие психологи отмечают, что успешная социально-психологическая адаптация младшего школьника возможна при условии, когда педагог владеет информацией о психическом развитии ребенка и опирается на нее при взаимодействии с ним. Одним из важных факторов, оказывающих влияние на скорость и качество адаптации первоклассника, является уровень его мышления [22]. Однако не меньшее влияние на протекание адаптации оказывают эмоциональный комфорт и психологическое здоровье. На основании собственных экспериментальных данных, Н.В. Жигинас и Н.И. Сухачёва [23] утверждают, что процесс адаптации первоклассников к школьному обучению зависит от особенностей эмоционально-волевой и личностной сфер, что и составляет основу психического здоровья.

В работе И.Ю. Кулагиной и М.А. Кравцовой [24] экспериментально (на основе опросника “Академическая саморегуляция” и проективных методик) показано, что характер школьной мотивации оказывает существенное влияние на достижение психологического благополучия, а следовательно — достаточно высокого уровня адаптированности младших школьников. При этом школьная мотивация снижается от 1 к 3 классу, а в 4-м вновь повышается, и параллельно этому происходят сходные изменения в уровне психологического благополучия.

Интересно отметить, что разные модальности мотивации неодинаково сочетаются с выраженностью в выборках высокого и низкого уровней психологического благополучия. Авторы также подчеркивают, что при развивающем обучении мотивация и удовлетворенность обучением выше, чем при традиционном. Таким образом, на процесс школьной адаптации влияют как эндогенные (личностные), так и экзогенные фак-

торы. Среди эндогенных факторов важную роль играет самооценка.

В исследовании И.А. Куницыной и др. [25] выявлено, что у обучающихся 1–3 классов самооценка коррелирует с показателями адаптации: дети с высокой самооценкой обладают большей уверенностью в положительном отношении к ним окружающих, в том числе родителей, одноклассников и учителей. Также они имеют высокие показатели успеваемости и более мотивированы на получение знаний. При этом у них выявляются меньшие показатели проявлений тревожности, например, переживание прошлых неудач [25].

Эмоциональная адаптация — важный компонент психологического здоровья младших школьников. В начале систематического обучения дети испытывают целый спектр различных эмоций, и для успешной адаптации они должны обладать такими навыками, как способность понимать эмоции других детей, проявлять сочувствие и решать проблемы с друзьями [26].

Проведено исследование эмоциональной адаптации, эмоционального отношения к школе и школьным предметам у детей 7–8 лет из г. Архангельска [27]. На фоне высокого уровня положительного эмоционального отношения к школе, классу и учителю (выше 90%), было выявлено значительно меньшее число положительных оценок отдельных школьных уроков (отрицательные оценки — от 19 до 30%). При этом успешность адаптации фиксируется у 53% детей. Возможно, такой противоречивый результат отражает незрелость эмоциональной сферы детей — учащихся 1 класса.

По определению *P. Salovey* и *J.D. Mayer* [28], эмоциональный интеллект, в отличие от привычного всем понятия интеллекта, — это "способность отслеживать собственные и чужие чувства и эмоции, различать их и использовать эту информацию для направления мышления и действий".

В исследовании *P. Skyberg et al.* [29] выявлена функциональная связь между миндалевидным телом и медиальной префронтальной корой (мПФК), которая была идентифицирована как нейронный субстрат регуляции эмоций. Этот агломерат претерпевает изменения на протяжении всего развития, а зрелый профиль обычно проявляется в 10-летнем возрасте.

В исследовании *A.G. Bottaccioli et al.* [30] дети в возрасте 6–8 лет выполняли тест на понимание эмоций и проективный тест "Человек под дождем" для выявления способности преодолевать стрессовые ситуации, противостоять и адаптироваться к ним. Разделив выборку детей на две группы, в экспериментальной проводили тренинг по регуляции эмоций. Параллельно с тренингом собирали пробы слюны для определения концентрации кортизола (в октябре, феврале и мае). Уровень кортизола в экспериментальной группе снижался с течением времени, а в контрольной группе в конце года был выше, чем у детей, которых обучали регуляции эмоций. Таким образом, с помощью программы "Дидактика эмоций", можно снизить концентрацию утреннего кортизола у первоклассников.

Интересны данные о влиянии эмоционального интеллекта на показатели сердечного ритма (СР) младших школьников [31]. В статье представлены результаты исследования взаимосвязи показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) и эмоционального интеллекта (ЭИ) детей 7–8 лет (n = 150). Для диагностики эмоционального интеллекта использовались следующие методики: "Эмоциональная пиктограмма", "Дорисовывание: мир вещей — мир людей — мир эмоций", "Три желания". Оказалось, что эмоциональный интеллект оказывает влияние на особенности регуляции СР младших школьников: чем выше эмоциональный интеллект, тем выше показатели активности парасимпатического отдела автономной нервной системы. Автор полагает, что эмоциональный интеллект отражает регуляцию внутреннего эмоционального состояния, и чем выше уровень ЭИ, тем эффективнее регуляция в процессе эмоциональной нагрузки [31].

Одним из мощных факторов дезадаптации является тревожность, создающая психологическое напряжение и вызывающая функциональные сдвиги в организме детей.

Экспериментальное исследование, проведенное на основе проективной методики А.М. Прихожан [32] для диагностики школьной тревожности выявило у первоклассников гендерные различия в уровне тревожности и в характере ее влияния на адаптационный процесс [33]. Оказалось, что высокая тревожность встречается у мальчиков и девочек примерно поровну, тогда как средняя и низкая чаще отмечаются у мальчиков. В целом из представленных данных можно сделать вывод, что мальчики чаще проявляют тревожность в школе, чем девочки. При этом проявляются гендерные различия в формировании разных стратегий психосоциальной адаптации. Так, успешная стратегия адаптации мальчиков строится на высокой самооценке, способности рассчитывать на собственные силы при разрешении проблемных ситуаций, использовании стереотипных и более агрессивных способов их разрешения. Успешные стратегии девочек содержат в своей основе более адекватную самооценку, творческий подход к выбору способов преодоления трудной жизненной ситуации и характеризуются большей значимостью.

В исследовании Н.В. Полянской и др. [34] показано влияние личностной тревожности младшего школьника на активность центральных меха-

низмов регуляции СР. Повышенная тревожность ведет к централизации управления как в условиях умеренной, так и повышенной интеллектуальной нагрузки (выполнение таблиц В.Я. Анфимова в разном темпе). Установлено, что скорость и качество когнитивной деятельности были наиболее низкими на протяжении первых 4-х нед. обучения. Затем происходил их подъем вплоть до 15–16 нед., т.е. до окончания второй четверти учебного года. При сопоставлении показателей интенсивности и продуктивности когнитивной деятельности с уровнем тревожности оказалось, что такие первоклассники уже в первые недели учебного года испытывают большее напряжение, чем их сверстники со средним и низким уровнем тревожности.

На успешность протекания адаптации оказывает влияние темперамент. Так, у интровертов исходный уровень кортизола был выше, чем у экстравертов [35], а стресс-реактивность была более выражена у детей с проблемами экстернализирующего поведения [36]. Боязливые и застенчивые, дети с социофобией, с высокой личностной тревожностью проявляют повышенную реакцию на различные жизненные стрессоры [37–39]. Так, по данным Е.А. Чанчаевой и др. [40] 26% первоклассников имеют повышенный уровень тревожности и агрессивности. Известно, что агрессивное поведение детей является частой причиной проблем адаптации в школе [41, 42]. Импульсивность и деструктивное поведение связаны с более низким уровнем кортизола у 7–8-летних детей [43]. *D.S. Roubinov et al.* [44] обнаружили положительную связь между негативной аффективностью детей и секрецией кортизола при низком уровне понимания между учителем и ребенком.

Таким образом, адаптивный ответ первоклассников на воздействие факторов школьной среды проявляется не только поведенческой, но и физиологической реакцией.

Школьный коллектив является ключевой социальной средой, влияющей на психическое здоровье детей [45], поэтому важной задачей учителя является создание благоприятного климата в классе [46]. Не секрет, что при обучении в школе дети могут подвергаться плохому отношению со стороны одноклассников. Школьный климат важен для социально-эмоционального развития детей и может служить защитным фактором при адаптации к образовательной среде [47].

В ряде исследований показана связь между социальным стрессом и физиологической реакцией [48, 49]. Так, дети, которые испытывают трудности с признанием сверстников и имеют негативный статус в классе, демонстрируют более высокую реакцию кортизола на пробуждение и замедленное снижение уровня гормона в течение дня [48, 49]. Поэтому важно развивать у детей социальные навыки для выстраивания позитивных отношений с одноклассниками и учителями [50, 51], в том числе и для снижения их физиологической реактивности на социальные стрессоры.

С социально-психологической точки зрения переход ребенка из дошкольного образовательного учреждения в начальную школу представляет собой существенное изменение образа жизни и способов взаимодействия с окружающим миром, что, собственно, и является причиной адаптивных сдвигов в организме ребенка. В работе Э.М. Казина и др. [52] предложено, с учетом сложности этого перехода, формировать особую структуру психолого-педагогического сопровождения, которая будет способствовать активизации адаптивной и когнитивно-познавательной функции детей дошкольного и младшего школьного возраста. В экспериментальном исследовании авторов показана эффективность подобной структуры, реализованной на базе 5 дошкольных образовательных организаций с участием ученых и специалистов Кемеровского государственного университета.

Физиологические аспекты школьной адаптации

Изучение школьной адаптации детей на уровне физиологических систем, особенно в начальной школе, представляет серьезную методическую проблему ввиду отсутствия достаточно надежных, и в то же время не мешающих учебному процессу, методов регистрации физиологической информации непосредственно в процессе занятий. А всякое отставленное получение информации нуждается в проверке ее адекватности и осложняет интерпретацию полученных результатов. Поэтому арсенал используемых подходов сравнительно невелик и опирается, главным образом, на вариабельность ритма сердца. Более разнообразные методы могут быть использованы (и иногда используются) вне уроков, при выполнении детьми специально подобранных функциональных проб и нагрузок умственного или физического характера. Используются также физиолого-гигиенические и психологические методы анкетирования как самих учеников, так и родителей, что позволяет, например, оценить объем и качество питания обучающихся, или выявлять особенности функционального состояния и готовности к школе.

В качестве примера комплексного мониторинга функционального состояния систем организма первоклассников в период адаптации к школе можно привести исследование Г.В. Пожаровой и В.С. Недопекиной [53] с участием 86 детей 7–8 лет, учащихся одной из школ г. Саранска. Для оценки функционального состояния первоклассников использовался массо-ростовой показатель, вегетативный индекс Кердо, частота сердеч-

ных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), пульсовое давление и расчетный показатель "адаптационный потенциал" по Р.М. Баевскому в модификации Э.С. Гринене и др. [54]. Учитывались также данные психологического обследования интеллектуальной и личностной готовности детей к обучению в школе. Обследование проводили в два этапа: октябре–ноябре и апреле–мае. Согласно заключению психолога, у 37% детей выявлена высокая готовность к обучению, у 26% — средний уровень готовности, и у 37% — низкий и очень низкий уровень школьной готовности. По результатам обследования выборку разделили на 3 группы: первая — практически здоровые дети или имеющие незначительные функциональные отклонения, хорошо адаптирующиеся к школе и успешно справляющиеся с учебной нагрузкой. Оценка функционального состояния — хорошая, системы симпатической и парасимпатической регуляции находятся в равновесии. Вторая группа — дети, имеющие те или иные функциональные отклонения, оценка функционального состояния удовлетворительная, вегетативный индекс Кердо свидетельствует о равновесии систем автономной регуляции. Дети этой группы в целом справляются с учебной нагрузкой, но имеют некоторые проблемы в развитии. Третья группа — так называемая "группа риска": оценка функционального состояния — неудовлетворительная, у них отмечены хронические заболевания и выраженные функциональные отклонения. Для этих детей характерна симпатикотония в вегетативном балансе.

Вегетативные составляющие функционального состояния в последнее время наиболее часто используются для описания и оценки адаптационных процессов с учетом разнообразных факторов [9].

Как известно, человек реагирует на изменение окружающей среды стрессовой реакцией, которая включает гормональные изменения, позволяющие перенаправить кислород и питательные вещества к органам и тканям, непосредственно участвующим в стрессовой реакции и имеющим решающее значение для поддержания гомеостаза и выживания [55]. Главным компонентом гормонального ответа организма является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО) – сложный и надежный нейроэндокринный механизм, опосредующий воздействие стрессоров путем регуляции многочисленных физиологических процессов, обеспечивающих метаболизм, иммунные реакции и функционирование вегетативной нервной системы [56, 57]. Кортизол — конечный продукт активации ГГНО, обладает широким спектром действия: участвует в энергетическом обмене, влияя на синтез и расщепление углеводов, белков и липидов, в водно-электролитном балансе и контроле АД, обладает как противовоспалительным, так и иммуносупрессивным действием [58]. Кортизол способен проникать в мозг, где он влияет на широкий спектр когнитивных функций как посредством геномных, так и негеномных эффектов [59]. Гормон секретируется в импульсном режиме, подчиненном суточному ритму. Суточный паттерн концентрации кортизола представляет собой кривую с резкими подъемами и падениями. Максимальное значение гормона регистрируется утром, а минимальное — вечером или ночью. Отчетливая суточная динамика уровня кортизола регистрируется у детей, начиная с дошкольного возраста [60]. Есть мнение, что кортизол является главным координатором циркадных биологических ритмов организма, а его суточная секреция, как дирижер физиологического оркестра, обеспечивает согласованное функционирование разрозненных систем, регулируя иммунный статус, сердечно-сосудистую деятельность, а также настроение и когнитивную функцию для достижения максимально эффективного результата [61, 62].

Ряд авторов изучали динамику кортизола у детей в течение первого года обучения в начальной школе [63–69]. Несмотря на то, что в этих работах дизайн исследования несколько различался, были получены схожие результаты. Так, *S.J. Russ et al.* [63] в ходе исследования реакции кортизола на поступление ребенка в школу собирали пробы слюны у детей за месяц до начала обучения в школе, в первую неделю нахождения в школе и в конце первого школьного семестра. Авторы заметили тенденцию к повышению утреннего и дневного уровня гормона в течение всего периода исследования. Концентрация кортизола оставалась повышенной через 3 мес. после начала обучения по сравнению с исходным уровнем. Схожие данные получены *M.G. Groeneveld et al.* [64]. Уровень кортизола в волосах голландских детей через 2 мес. после поступления в первый класс был выше, чем за 2 мес. до школы, что, по мнению авторов, обусловлено школьным стрессом. По данным *P.-J. Yang et al.* [65] уровень кортизола в слюне у британских детей был выше через 3 мес. после поступления в школу, по сравнению с исходным уровнем измеренном до начала школьных занятий. Вероятно, дети реагировали на школьные проблемы не в сентябре, а немного позже. При этом в дневных и вечерних пробах, собранных в учебные дни в декабре, уровень кортизола был выше, чем в домашних образцах июля–августа. Через 6 мес. обучения в школе уровень кортизола снижался до исходных значений, что может свидетельствовать о восстановлении стабильности функционирования эндокринной системы вследствие физиологической и поведенческой адаптации. *J. Hall* и *A. Lindorff* [66] при оценке суточного ритма секреции кортизола в ходе адаптации детей к школе обнаружили, что более пологое снижение, т.е. меньшее изменение в течение дня, связано с хроническим стрессом, низким контро-

лем и трудностями социального взаимодействия. Оказалось, что 39% детей демонстрировали более плавное снижение уровня кортизола. При этом они посещали детский сад меньшее количество часов в неделю по сравнению с другими детьми. В отличие от мнения *M.G. Groeneveld et al.* [64], авторы считают, что посещение дошкольного учреждения может смягчить проблему перехода в школу. В работе *A. Koncz et al.* [67] установлено, что с сентября по октябрь уровень кортизола в слюне повышался только у девочек. Это, возможно, свидетельствует о том, что поступление в школу для девочек является более стрессовым событием из-за гендерных стереотипов, т.к. от девочек как учителя, так и родители, всегда ждут хорошей успеваемости и легкой социальной адаптации.

Заслуживает внимания недавнее исследование как срочной, так и более отдаленной реакции детей (n = 384) на поступление в школу [69]. Не удалось обнаружить упреждающую реакцию на стресс в пробах, собранных за две недели до поступления в школу. Повышение уровня стресс-гормона начиналось в течение первой и продолжалось всю вторую неделю обучения в школе. Авторы отмечают большие индивидуальные различия в уровне кортизола при практически одинаковой величине прироста, что сопоставимо с другими результатами [70]. На второй неделе обучения стрессовая реакция оставалась устойчивой. Однако через два месяца после поступления в школу у одних детей наблюдалась пролонгированная реакция на стресс, а у других — происходило снижение уровня кортизола, т.е. адаптация. Этот факт не был связан с полом или какой-либо иной социально-демографической переменной. Таким образом, через два месяца после поступления в школу дети демонстрировали разную скорость адаптации к стрессу.

Итак, острая реакция на школьный стресс у большинства детей сохраняется в течение как минимум двух недель, при этом, имеет место индивидуальная вариабельность адаптации [69]. Через 2–3 мес. систематического обучения дети физиологически реагируют на кумулятивные эффекты школы, а к весне они приспосабливаются к школьным факторам [65].

Таким образом, большинство авторов сходится во мнении, что физиологическая реакция на начало обучения в школе проявляется активацией ГГНО, результатом которой является стойкое повышение концентрации кортизола в течение 2–3 мес., после чего у одних детей наблюдается возвращение содержания гормона к исходному уровню, а у других стресс-реакция сохраняется более длительное время.

Реакция организма на повторяющиеся стрессоры может со временем ослабевать, но в некоторых случаях наблюдается противоположный эффект — сенсибилизация, когда реакция на стрессоры усиливается [71]. Хронический стресс нарушает регуляцию системы стресса, постоянно активируя симпатическую нервную систему и ГГНО, механизм отрицательной обратной связи, контролирующий реакцию на стресс, перестает работать, и уровень физиологического стресса остается высоким [72]. Хронический стресс вызывается длительным (более 3 нед.) воздействием стрессоров. Установлено, что от 12.2 до 24.5% детей испытывают хронический стресс [73, 74]. Длительное воздействие гормонов стресса, независимо от того, в какой возрастной период происходит, может оказывать влияние на структуры мозга, участвующие в обучении [75]. Для детей 6–7 лет особое значение имеет продолжительность и особенность протекания процесса адаптации к школьным условиям, т.к. в долгосрочной перспективе это оказывает большое влияние на рост, развитие, физическое и психическое здоровье [76, 77]. Кроме того, плохая адаптация к образовательной среде может вызывать трудности обучения [68].

Однако реакция на стресс не обязательно является негативной: это естественная физиологическая реакция, которая обеспечивает адаптацию к факторам окружающей среды [75]. Стрессоры низкой или умеренной силы воспринимаются организмом как “контролируемая проблема”, и могут быть полезными для поведенческого и интеллектуального развития человека [55]. Но очень важно понять, когда реакция на школу становится дисфункциональной или угрожающей адаптации и нормальному развитию ребенка [70].

Магистральное направление исследований адаптивных реакций у школьников в настоящее время связано с применением разнообразных способов оценки ВСР [78]. В экспериментальном исследовании с участием 117 первоклассников оценивали влияние физической активности (физкультминутки или динамические паузы на уроках) на состояние вегетативного баланса на протяжении учебного года: половина из этих детей имела физическую активность на уроке (гр. 1), а другая половина не имела (гр. 2). В начале года различий по изучаемым показателям между группами не выявлено, тогда как к середине и, особенно, к концу учебного года дети гр. 1 демонстрировали достоверно меньшую напряженность вегетативной регуляции СР (по показателю “индекс напряжения”) [79].

В исследовании Е.Ю. Синицкой и Т.В. Волокитиной [80] проведено сопоставление изменений спектральных характеристик ВСР в ответ на умственную (корректурная проба Э. Ландольта, [81]) и физическую (Гарвардский степ-тест)

нагрузку у детей младшего школьного возраста (8–10 лет, $n = 218$). Выявлено, что динамика абсолютных мощностей всех спектральных показателей ВСР у детей 8–10 лет при умственной и физической нагрузке имеет однонаправленный характер: показатели всех диапазонов спектра снижаются во время выполнения работы с последующим восстановлением исходного уровня или его превышением в послерабочем периоде. При этом изменение мощности всех спектральных показателей ВСР у детей 8–10 лет выражено в большей степени при физической нагрузке, чем при умственной, а функциональное состояние регуляторных систем организма младших школьников сопряжено с уровнем их физической работоспособности.

Другое подтверждение наличия подобной функциональной взаимосвязи продемонстрировано в исследовании И.А. Криволапчука [82]. Автор использует таксономический анализ для разделения группы испытуемых первоклассников ($n = 52$) на 4 когорты, различающиеся соотношением уровней развития кондиционных двигательных способностей и работоспособности. В качестве умственной нагрузки использовались корректурные таблицы В.Я. Анфимова. Сенсомоторная работа (цепные зрительно-моторные реакции с выбором из четырех альтернатив) выполнялась на специальном пульте. Физическая нагрузка мощностью 1.5 Вт/кг выполнялась в течение трех минут на электрическом велоэргометре КЕ11. Показано, что одинаковая эффективность умственной, сенсомоторной и физической работы у детей 7–8 лет, имеющих различный уровень аэробной выносливости и физической работоспособности, достигается разной степенью мобилизации физиологических функций. Школьники, проявляющие высокие аэробные возможности, характеризуются сравнительно низким уровнем активации нервной системы в состоянии покоя и менее выраженной неспецифической реактивностью в условиях тестирующих нагрузок. Благоприятное влияние высокой аэробной работоспособности на функциональное состояние организма при напряженных информационных и физических нагрузках, базируется, по-видимому, на механизмах положительной перекрестной адаптации, в соответствие с которыми приобретение резистентности к одному фактору среды ведет к повышению устойчивости и к другим социальным и природным влияниям [82]. Можно полагать, что интенсивное развитие аэробного механизма энергообеспечения мышечной деятельности в период 2-го детства является важным общебиологическим фактором стабилизации функционального состояния, что обеспечивает прогрессивное развитие организма и повышение эффективности его регуляторных и исполнительных систем [83].

Широкое исследование адаптивных изменений организма учащихся начальной школы было предпринято Е.А. Калюжным [84]. Автор отмечает, что первоклассники характеризуются выраженной гетерохронией процессов роста и созревания, но обучение по разным программам не оказывает на них статистически значимого влияния, т.е. вариативность обучения не определяет ход онтогенетических и адаптационных процессов. Сопоставление напряжения механизмов вегетативной регуляции сердечной деятельности у обучающихся младших классов и школьников начала 80-х гг. показало в обоих когортах постепенное снижение вегетативного напряжения (по показателю «индекс напряжения» - ИН) от 1 к 4 четверти учебного года, но нынешние дети демонстрируют статистически значимое превышение величины ИН на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует о большем напряжении у них механизмов центральной регуляции СР. Для оперативного контроля степени адаптированности детей в условиях современного педагогического процесса автор предлагает использовать, наряду с другими инструментами медико-педагогического контроля, оценку ВСР методом кардиоинтервалографии [84].

В сравнительном исследовании функционального состояния первоклассников, начавших обучение в 2003–2004 и 2014 гг., обнаружено, что за оцениваемый период не изменились показатели длины, но возросли показатели массы тела и индекса массы тела [85]. Произошло усиление симпатического влияния на регуляцию сердечного ритма, что авторы считают адаптивным ответом на условия жизни современных детей.

Адаптация первоклассников к новым условиям существования сопровождается высоким напряжением иммунной системы, которое проявляется в снижении ряда иммунологических показателей и приводит к большей подверженности острым респираторным заболеваниям [86–88].

Так, по данным Л.М. Семеновой и др. [89] адаптация к учебному процессу у большинства первоклассников приводит к снижению иммунных свойств вне зависимости от уровня готовности к обучению в школе. У первоклассников, как с низким, так и с высоким уровнем дошкольной подготовленности, отмечается лейкопения, лимфоцитопения, моноцитопения и эозинофилия в течение всего учебного года. Снижение числа лимфоцитов крови свидетельствует о выраженном напряжении адаптационных механизмов у первоклассников.

Напряженная умственная работа служит одним из факторов, к которому вынуждены адаптироваться учащиеся младших классов. С этим связано внимание к физиологической состав-

ляющей срочного адаптационного процесса, формирующейся при умственной деятельности в разных ее проявлениях. Так, например, Е.В. Быков и А.В. Рязанцев [90] продемонстрировали, что решение арифметических задач (сложение–вычитание; деление–умножение) детьми 8–9 лет влияет на хронотропную функцию сердца, но практически не оказывает влияния на инотропную. Изменения ЧСС и спектральных характеристик ВСР говорят о небольшом напряжении адаптационных механизмов при умственной нагрузке.

В современной школе значительную роль играет работа на компьютере, которая, в свою очередь, может рассматриваться как одна из форм умственной нагрузки. С точки зрения школьной гигиены весьма важно, как работа на компьютере влияет на динамику умственной работоспособности. Такое исследование было проведено Л.В. Макаровой и Г.Н. Лукьянец [91] с участием детей от 8 до 10 лет (n = 90). Школьники работали на компьютере на уроке информатики в течение 15 мин. До и после работы на компьютере у детей проводилось исследование умственной работоспособности (таблицы В.Я. Анфимова). Исследования показали, что динамика умственной работоспособности в процессе работы на компьютере у учащихся 10 лет была более благоприятной по сравнению с детьми младшего возраста, что может свидетельствовать о повышении устойчивости организма к нагрузкам, связанным с работой на компьютере. Выявлены различия по отдельным показателям умственной работоспособности между девочками и мальчиками: у девочек зарегистрирован больший процент сдвигов, характеризующих утомление и выраженное утомление, а в возрасте 10 лет также более высокий коэффициент снижения работоспособности к концу работы на компьютере [91]. Таким образом, работа на компьютере, даже в течение всего 15 мин, оказывает воздействие на функциональное состояние детского организма, особенно в младшем школьном возрасте.

Изучению влияния работы на компьютере на функциональное состояние, в частности на параметры центрального и мозгового кровотока, посвящен целый ряд исследований. Известно, что умственная работа влияет на мозговой кровоток, так как она требует дополнительной поставки кислорода и субстратов окисления. В цикле работ по изучению центрального и мозгового кровообращения при умственной деятельности методом реоэнцефалографии [92], выполненных в Институте возрастной физиологии Российской академии образования (г. Москва), были изучены реакции организма детей в возрасте от 5 до 10–11 лет [93–98].

Младшая группа состояла из 30 детей 5-летнего возраста, посещающих детский сад. У них регистрировали показатели мозгового кровообращения в первой половине дня в положении сидя, для чего использован метод биполярной реоэнцефалографии [92]. Регистрация реоэнцефалограмм проводилась при помощи реографа “Реоспектр” (Россия) в бифронтальном (*F-F*) отведении, что позволяло получать информацию о кровообращении лобных областей больших полушарий головного мозга. В качестве функциональной пробы использовалась умственная нагрузка — выполнение испытуемыми задания по корректурным фигурным таблицам в течение 5 мин. Регистрация изучаемых параметров проводилась в состоянии покоя и на 5-й минуте выполнения задания. Умственная нагрузка вызывала у детей 5 лет существенные изменения кровообращения головного мозга: значительное снижение тонического напряжения церебральных артерий малого калибра и разнонаправленные изменения пульсового кровенаполнения и тонуса церебральных артерий крупного калибра. При этом выявлено два типа изменений кровообращения головного мозга при умственной деятельности: первый тип (45% детей) характеризовался снижением тонуса мозговых артерий малого, крупного и среднего калибра и повышением артериального притока; второй тип (55%) реакции отличался снижением пульсового кровенаполнения и тонуса мелких артерий, а также повышением тонического напряжения артерий крупного и среднего калибра [93].

Для исследования центральной гемодинамики у 150 детей 5–7 лет применяли метод тетраполярной реографии по Кубичеку в состоянии покоя и при умственной нагрузке. Выявлены существенные изменения центральной гемодинамики в возрастном интервале 5–7 лет: увеличение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, возрастание ударного объема, минутного объема кровотока и снижение ЧСС. При этом наиболее значительные изменения этих параметров наблюдались от 6 к 7 годам. Умственная нагрузка (тест с фигурными корректурными таблицами, применяемый у детей дошкольного возраста) вызывает два варианта реакции ударного объема (УО). Первый вариант характеризовался повышением УО, второй — снижением УО и повышением диастолического артериального давления (ДАД). Все дети в зависимости от реакции УО были разделены на 2 группы. В первую группу (с увеличением УО) вошли 76% 5-летних, 74% 6-летних и 72% 7-летних испытуемых; во вторую группу (со снижением УО) – 24% 5-летних, 26% 6-летних и 28% 7-летних детей. Краткосрочная адаптация к умственной нагрузке у большинства детей 5–7 лет, независимо от направленности изменений УО, не сопровождалась напряжением механизмов регуляции сердеч-

но-сосудистой системы и носила благоприятный характер. У 13–15% всех обследованных детей краткосрочная адаптация к умственной нагрузке характеризовалась значительным напряжением механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Это выражалось в увеличении САД и ДАД, ЧСС, общего и удельного периферического сопротивления сосудов, в снижении УО и минутного объема кровообращения, а также в длительном восстановительном периоде большинства параметров центральной гемодинамики после завершения тестовой нагрузки [94].

У детей 7–8 лет (n = 50) методом биполярной реоэнцефалографии изучали краткосрочную адаптацию мозгового кровообращения к умственной нагрузке (обратный счет в уме). Выявлено три варианта срочной адаптации мозгового кровообращения к умственной нагрузке. Первый и второй варианты характеризовались увеличением артериального притока в лобных и затылочных областях головного мозга, либо возрастанием артериального притока в одной области при снижении в другой. Эти реакции не сопровождались напряжением механизмов регуляции мозгового кровообращения. У детей с третьим вариантом реакции, который характеризовался снижением артериального притока и повышением тонуса крупных и средних мозговых артерий в лобных и затылочных областях головного мозга, выявлен напряженный характер адаптации мозгового кровообращения к умственной нагрузке [95].

В комплексном исследовании, включавшем изучение вегетативной нервной регуляции СР и церебральной гемодинамики у детей 9 лет (n = 40) [96], использовались методы временного и спектрального анализа ВСР и биполярной реоэнцефалографии. Для оценки реакции вегетативной нервной регуляции СР использовали ортостатическую пробу. В качестве умственной нагрузки при изучении мозгового кровообращения использовали устный счет в течение 10 мин.

Авторы констатируют наличие половых различий в структуре ВСР у детей 9 лет: у девочек отмечена более высокая общая мощность спектра ВРС и преобладание высокочастотных влияний на сердечный ритм. Ортостатическое воздействие позволило разделить детей с “адекватной” (оптимальные изменения частотных компонентов), “сниженной” и “неадекватной” (избыточная реактивность) реакцией ВРС. У детей с преобладанием симпатической активности в регуляции СР наиболее часто отмечалась неадекватная реакция на ортостаз. У мальчиков 9 лет по сравнению с девочками чаще встречается сниженная реакция на ортопробу. Более высокие адаптационные возможности организма выявлены у девочек, а также у детей с преобладанием парасимпатических влияний на СР.

Срочная адаптация мозгового кровообращения к умственной нагрузке у детей 9 лет протекала по тем же двум вариантам, которые были выявлены авторами ранее у детей 7–8 лет. Первый вариант — существенное увеличение артериального притока, снижение тонуса мозговых артерий в лобных и затылочных областях головного мозга или же в одной из них, и не сопровождался напряжением механизмов регуляции мозгового кровообращения. Второй вариант — снижение артериального притока и повышение тонуса крупных и средних мозговых артерий в лобных и затылочных областях головного мозга, что указывает на напряженный характер адаптации мозгового кровообращения к умственной нагрузке [96].

Это исследование было продолжено с участием 40 детей 10–11 лет [97] с применением того же набора методических инструментов. Межполовые различия и особенности реакции на предъявленные функциональные пробы 10–11-летних детей были аналогичны тем, которые зафиксированы в возрасте 9 лет. У части детей 10–11 лет (21.0–21.7%) выявлено напряжение механизмов регуляции мозгового кровотока: снижение артериального притока, повышение тонуса мозговых артерий крупного и среднего калибра.

В отдельной серии исследований методами спектрального и временного анализа ВСР, электрокардиографии, биполярной реоэнцефалографии, тонометрии и иммуноферментного определения концентрации кортизола в слюне обследовали 32 ребенка 10–11 лет при выполнении когнитивного задания (таблицы В.Я. Анфимова) на ноутбуке. Показатели сердечно-сосудистой системы оценивали до и во время теста, слюну собирали до и после когнитивной нагрузки [98]. Процесс краткосрочной адаптации к когнитивной нагрузке происходил благоприятно, без напряжения механизмов регуляции и сопровождался усилением симпатических влияний, увеличением ЧСС, уменьшением интервала RR, повышением тонуса средних и мелких сосудов в затылочных областях головного мозга без изменения показателей, характеризующих интенсивность кровотока. Выявлено два типа реакции эндокринной системы на когнитивную нагрузку: I — повышение концентрации кортизола в слюне, наблюдаемое у 40% детей; II — понижение уровня данного гормона, характерное для большинства обследованных школьников. По мнению авторов, полученные результаты показали, что краткосрочная адаптация сердечного ритма, гемодинамических показателей к когнитивной нагрузке у младших школьников имеет благоприятный характер. Отличительная особенность детей этого возраста — упреждающая реакция эндокринной системы на воздействие факторов внешней среды, что проявилось в повышении

уровня стресс-гормона кортизола до когнитивной нагрузки [98].

Результаты этой научной группы корреспондируют с данными других авторов. Так, А.М. Менджерицкий и др. [99], проведя исследования детей 8–11 лет с помощью реоэнцефалографии, показали, что у здоровых детей от 8–9 к 10–11 годам повышаются степень кровенаполнения крупных артерий и тонус артериальных сосудов. Одновременно происходит возрастание гипермастоидального градиента показателей, отражающих уровень тонуса вен. Показатель невербального интеллекта у здоровых детей прямо пропорционален уровню венозного оттока.

Качество жизни и адаптивный ресурс организма в значительной степени зависит от рациона и организации питания, что имеет особое значение для детей младшего школьного возраста. Как показывают специальные исследования, несмотря на широкий охват младших школьников горячим питанием в школе (свыше 95%), проблема полноценного рациона и структуры питания сохраняется [100, 101]. По данным проведенных авторами исследований, как в центрально-Европейском регионе (г. Пенза), так и в Западной Сибири (г. Междуреченск) структура питания сдвинута в сторону углеводов. В рационах преобладали крупы и макаронные изделия, уровень потребления которых превышал рекомендованный норматив соответственно на 51.8 и 53.6%. Выявлено многократное (в 3.5–4 раза) превышение норм потребления кондитерских изделий. Напротив, уровень потребления продуктов животного происхождения, которые являются основным источником полноценного белка, у младших школьников был снижен. При сравнении фактического потребления с рекомендациями САНПиН 2.4.5.2409-08 (РС) выяснилось, что дети получают в недостаточном количестве мясо и мясопродукты (67% от РС), молоко и молочные продукты (72% от РС), рыбу и морепродукты (33.5% от РС), яйца (80.4% от РС) [101].

Между тем, авторы обзора [102] подчеркивают значение мяса как продукта питания в становлении человечества. По их мнению, анатомия человека, пищеварение и метаболизм отличаются от других приматов, что указывает на эволюционную зависимость человека от значительного потребления мяса. Последствия отказа от эволюционных моделей питания могут усугубить сегодняшнее бремя болезней, увеличивая риск как дефицита питательных веществ, так и хронических заболеваний. В частности, хотя мясо составляет небольшую часть (<10%) мировой пищевой массы и энергии, оно обеспечивает бóльшую часть глобального потребления витамина B12 и играет существенную роль в обеспечении другими витаминами группы B, ретинолом, жирными кислотами омега-3 с длинной цепью и несколькими минералами в биодоступных формах (например, железо и цинк), а также различные биологически активные соединения с потенциалом улучшения здоровья (например, таурин, креатин и карнозин). Авторы полагают, что тенденция по снижению глобального потребления мяса по экологическим или другим причинам сверх критического порога могут затормозить прогресс в направлении сокращения недоедания и его последствий как для физических возможностей человека, так и для когнитивных результатов, и тем самым задушить экономическое развитие.

В российской детской популяции наблюдается дефицит потребления молока и молочных продуктов: в среднем в день дети младшего школьного возраста употребляли 357 г молочных продуктов вместо рекомендуемых 500 г. Отмечается низкий уровень потребления младшими школьниками рыбы — не более 33% от РС [100, 101]. Также авторами единодушно подчеркивается недостаточный уровень организации питания как в домашних условиях, так и в школе, низкий уровень образования в области питания, знаний принципов здорового питания как у родителей, так и у детей.

Завершая рассмотрение физиологических аспектов адаптации детей младшего школьного возраста, следует отметить, что врачи нередко довольно пессимистично смотрят на состояние здоровья юного поколения. Например, по мнению Л.А. Ждановой и др. [86], значительная часть детей начальных классов страдает вегетативной дисфункцией (ВД), причем на протяжении учебного года количество детей с нарушениями увеличивается. Экспериментальное сравнительное исследование школьников с ВД и детей контрольной группы за время обучения в начальной школе свидетельствовали о неблагоприятном влиянии школьных факторов на состояние соматического, психического здоровья и динамику ВД учащихся. Особенно выраженно нарушения здоровья возникали в процессе адаптации на фоне имеющейся при поступлении ВД.

Не менее тревожные данные в отношении состояния сердечно-сосудистой системы приводит группа американских авторов в исследовании [103]. В этом перекрестном исследовании 23 334 детей и подростков (в возрасте 3–17 лет) с повышенным АД, менее половины имели соответствующий диагноз в медицинской карте или совершали рекомендованный контрольный визит к врачу. Эти данные свидетельствуют о том, что детская артериальная гипертензия и повышенное кровяное давление остаются недостаточно диагностированными и недостаточно пролеченными у детей и подростков, что может иметь негативные последствия для здоровья в зрелом возрасте.

Адаптация детей с ОВЗ

Наряду с практически здоровыми детьми, в современной школе обучаются и дети с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), часто и длительно болеющие или страдающие неизлечимыми хроническими заболеваниями. Несмотря на объективные трудности, им также необходимо адаптироваться, в том числе к инклюзивным формам организации образования. Следует рассмотреть некоторые проблемы, с которыми сталкиваются дети с ОВЗ, их родители и педагоги.

С точки зрения врача-педиатра, дети первых 3 лет жизни болеют ОРВИ в течение года в 2–2.5 раза чаще, чем дети в возрасте 10 лет и старше. Рецидивирующие респираторные инфекции приводят к нарушениям функционального состояния организма, могут обусловливать срыв адаптации и вызывать развитие хронической патологии [104].

В статье Н.П. Бадьиной [105] приведены результаты лонгитюдного исследования показателей адаптации часто болеющих учеников начальных классов. Автором экспериментально доказано, что процесс адаптации часто болеющих первоклассников имеет свою специфику, которая заключается в прогрессирующем снижении показателей физиологической и психологической адаптированности и стабильности показателей в учебной и социальной сферах, в отличие от здоровых детей, у которых динамика процессов адаптации носит позитивный характер. Автор подчеркивает, что специфику школьной адаптации часто болеющих учащихся определяют особенности семейной ситуации и родительского отношения к ребенку.

Причиной трудностей в адаптации к школе часто становятся соматические заболевания, создающие специфические проблемы. Например, свои специфические особенности присущи детям с ослабленным слухом [106], с бронхиальной астмой [107], с атопическим дерматитом [108], диабетом 1 типа [109] и многими другими нозологиями. Выявляемые в раннем возрасте соматические заболевания обычно сохраняются в течение длительного срока — так, кардиоваскулярные риски, выявленные у детей 4 лет, сохранялись у них и в возрасте 8 лет [110].

В большом числе случаев причиной трудностей становятся психические расстройства [109], среди которых по частоте встречаемости выделяется синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [111]. По результатам метаанализа, проведенного авторами путем сканирования баз данных *PubMed*, *Scopus*, *WOS* и *Science Direct* до 2020 г., выявлено 7.6% из 96907 детей в возрасте от 3 до 12 лет, имеющих диагноз “СДВГ”.

Разнообразие вариантов нозологий и глубокая специфика каждого заболевания ставит вопрос об индивидуализации сопровождения детей с ОВЗ, которая может быть построена на основе психосоциальной классификации [112] или принципах тьюторства [113]. В определенной мере проблема адаптации детей с ОВЗ, особенно имеющих отклонения в психической сфере, усложняется в условиях инклюзивного образования [114]. Облегчению процессов адаптации в этих условиях могут способствовать корректно организованные занятия физической культурой [115] или адаптивной физической культурой [116]. В качестве компонента госпитальной педагогики могут использоваться современные средства визуализации информации (в том числе психофизиологической) в сочетании с традиционными образовательными инструментами [117].

Роль семьи в адаптации младшего школьника

Педагоги начальной школы хотят с первого дня видеть “настоящего” школьника — самостоятельного, умеющего читать и писать, говорить ясно и точно, желающего учиться и взаимодействовать с другими без стеснения. [118]. С этой целью необходимо формировать взаимодействие педагогического коллектива дошкольного учреждения и начальной школы с семьей, в которой ребенок растет и развивается. Формы и характер такого взаимодействия могут быть различны.

Например, О.А. Бадулина [119] разработала и апробировала специальную программу взаимодействия семьи и школы по преодолению дезадаптации детей младшего школьного возраста к условиям школьного процесса, с помощью которой адаптация младших школьников обучению в школе проходила более продуктивно и эффективно. Это сопровождалось улучшением эмоционального отношения к школе: на начальной стадии исследования испытывали негативное отношение к школе 36.3% первоклассников, на заключительной стадии — только 3.3%

Группа австралийских авторов применила методы 3-мерного математического моделирования для оценки влияния разнообразных факторов на состояние здоровья учеников начальной школы [120]. Проведенные авторами расчеты показали очень высокий вклад фактора посещения детского сада в прогноз состояния здоровья и социально-эмоционального развития младшего школьника. Это подтверждают данные *J. Hall* и *A. Lindorff* [66], которые свидетельствуют о том, что посещение детского сада облегчает переход к школьному обучению. Но есть и противоположное мнение: протекание адаптации к школе не зависит от предыдущего опыта, полученного в дошкольном учреждении [64].

В исследовании влияния семьи на социальную адаптированность младших школьников было выделено 3 варианта степени адаптированности: А — социально адаптированные дети — составляли 54.5% всех обследуемых детей; Б — частично адаптированные — 30.5%; В — неадаптированные — 15% младших школьников. Авторами была установлена тесная взаимосвязь между уровнем адаптированности и наличием в семье аномалий воспитания [121].

В работе О.В. Андреевой [122] показано влияние внутрисемейных отношений на успеваемость младших школьников. Если в семье наблюдается высокий уровень отношения к ребенку и демократический стиль семейного воспитания, при котором родители интересуются проблемами ребенка, в курсе всех событий в жизни детей и в школе, и вне ее – то у таких детей высокий уровень успеваемости. Эти дети характеризуются целеустремленностью и высокой познавательной активностью, что способствует их высокой успешности обучения. В семьях же с низким уровнем отношения родителей к ребенку успеваемость детей слабая, преимущественно “3” по большинству предметов.

При поступлении в школу дети сталкиваются с завышенными ожиданиями родителей в отношении освоения учебных навыков и налаживания социальных контактов с одноклассниками и учителем [123]. Снизить риски адаптации поможет высокая эмоциональная поддержка со стороны родителей [124, 125] и учителей [70].

По мнению *M. Yeshua et al.* [126], практика воспитания имеет решающее значение для развития детей и является важным предиктором проблем поведения детей. Авторами показано, что в старшем дошкольном возрасте должны учитываться эмоциональность и личностная зрелость матери, избираемые ею методы педагогических воздействий, другие формы поведения — все это определяет большую часть проявлений поведения ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной научной литературы показывает, что адаптация к школе рассматривается, в первую очередь, как психологическая и социальная проблема, однако ее успешность в значительной степени зависит от физического и психического здоровья ребенка, который, приходя в первый раз в школу, немедленно вовлекается в водоворот событий, формирующих его эмоционально-психологическое и функциональное состояние. Не случайно критериями успешности адаптации многие авторы считают адекватное поведение и включенность в образовательный процесс, что позволяет ученику реализовать его интеллектуальный потенциал и иметь хорошую успеваемость. Среди факторов школьной среды, с которыми приходится столкнуться ребенку в начале его обучения, выступают такие важные и противоречивые, как новый детский коллектив, персона учителя (с его индивидуальной педагогической тактикой), высокий объем и трудоемкость учебной нагрузки, более или менее жесткая регламентация многих сторон жизни, и многое другое. Все это создает естественное напряжение детского организма, и он отвечает стресс-реакциями, что и показывают не очень многочисленные, но скрупулезные физиологические исследования, проведенные в школе.

Наверное, нет такой физиологической системы, которая бы не была вовлечена в адаптационный процесс у первоклассника, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Однако наиболее четкие и ясные по своему физиологическому смыслу сдвиги выявляются в механизмах регуляции активности автономной нервной системы и находящихся под ее влиянием структур. Прогресс, достигнутый за последние десятилетия в теории и практике исследования вариабельности биологических ритмов, позволяет наблюдать адаптивные сдвиги в организме на протяжении учебного года и определять (и сравнивать) физиологическую стоимость адаптационного процесса. Такого рода наблюдения показывают, что адаптация в первом классе не завершается, а продолжается на протяжении всего времени обучения в начальной школе.

Особые трудности адаптации младших школьников возникают на фоне хронических заболеваний или других отклонений, требующих постоянного медицинского вмешательства. Контингент таких детей достаточно велик (например, по СДВГ — около 8%), и он продолжает расти. Здесь многие задачи еще не решены, в частности, связанные с проблемами инклюзии. В этих случаях существенную роль играет корректное тьюторство, а также возрастает и без того очень весомая роль семьи и внутрисемейных отношений.

Следует отметить, что при всей сложности организационно-методического характера, исследования адаптационного процесса в начальной школе продолжаются, и дают важные научные результаты, позволяющие корректировать школьную среду в соответствии с адаптивными возможностями учащихся. Все большее число школ включаются в активную работу по сохранению и укреплению здоровья обучающихся, формируя для этого необходимые организационно-методические структуры, обеспечивающие проведение физиолого-гигиенического и психолого-педагогического мониторинга как образовательной среды, так и состояния организма [127–130].

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шмальгаузен И.И.* Проблемы дарвинизма. Изд. 2-е переработанное и дополненное. Ленинград: Наука, 1969. 494 с.
2. *Селье Г.* На уровне целого организма. М.: Наука, 1972. 116 с.
3. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 253 с.
4. *Платонов В.Н.* Адаптация в спорте. Киев: Здоров'я, 1988. 216 с.
5. *Сонькин В.Д.* Физиологические закономерности онтогенеза и их возможные приложения к теории физической тренировки // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 5. С. 125.
6. *Медведев В.И.* Адаптация человека. СПб.: Ин-т мозга человека РАН, 2003. 584 с.
7. *Леонтьев А.Н.* Деятельность и сознание // Мир психологии. 1999. № 1. С. 76.
8. *Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А.* Возрастная физиология (физиология развития ребенка): учебное пособие для студентов высш. учеб. заведений / 4-е изд. М.: Академия, 2009. 416 с.
9. *Хрипкова А.Г., Антропова М.В., Алферова В.В. и др.* Адаптация организма учащихся к учебной и физической нагрузкам / Под ред. Хрипковой А.Г., Антроповой М.В. М.: Педагогика, 1982. 240 с.
10. *Алимурадова А.Ф.* Адаптация первоклассников к обучению в общеобразовательной школе: психолого-педагогические условия повышения эффективности // Вестник Московского университета МВД России. 2021. № 5. С. 285.
11. *Дубровинская Н.В., Фарбер Д.А., Безруких М.М.* Психофизиология ребенка: Психофизиологические основы детской валеологии: Учеб. пособие для студентов вузов. М.: Владос, 2000. 143 с.
12. *Красникова Т.В.* Адаптация младших школьников к школе: факторы, уровни, показатели, этапы // Проблемы современного педагогического образования. 2020. № 68-2. С. 434.
13. *Александровская Э.М.* Социально-психологические критерии адаптации к школе. М.: Медицина, 2007. 235 с.
14. *Григорьева М.В., Шамионов Р.М., Гринина Е.С. и др.* Компонентная структура академической адаптации в младшем школьном возрасте // Перспективы науки и образования. 2021. № 4 (52). С. 247.
15. *Басырова З.А., Степанова Н.А.* Психологические особенности адаптации детей к школьному обучению // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 5. Ч. 2. С. 197.
16. *Коробейников И.А.* Нарушения развития и социальная адаптация: монография. М.: ПЭР СЭ, 2002. 192 с.
17. *Kashuba V., Futornyi S., Andrieieva O. et al.* Optimization of the processes of adaptation to the conditions of study at school as a component of health forming activities of primary school-age children // J. Phys. Educ. Sport. 2018. V. 18. № 4. P. 2515.
18. *Штанько Е.С., Шубович М.М.* Адаптация детей к школьному обучению как проблема цифрового общества // Осовские педагогические чтения "Образование в современном мире: новое время — новые решения". 2021. № 1. С. 533.
19. *Буслаева Е.Л.* Цифровизация общества как фактор психического и психосоциального развития младших школьников // Вестник Московского государственного лингвистического университета. Образование и педагогические науки. 2020. № 2 (835). С. 159.
20. *Qi J., Yan Y., Yin H.* Screen time among school-aged children of aged 6-14: a systematic review // Glob. Health. Res. Policy. 2023. V. 8. № 1. P. 12.
21. *Бартош О.П., Бартош Т.П., Мычко М.В.* Комплексное применение психологического тренинга и метода биологической обратной связи у младших школьников // Вестник психофизиологии. 2015. № 4. С. 59.
22. *Кривичева Ю.В., Ткаченко И.В.* Психическое развитие младшего школьника как фактор успешной адаптации к школьному обучению // Семья и личность: проблемы взаимодействия. 2022. № 22. С. 70.
23. *Жигинас Н.В., Сухачёва Н.И.* Адаптация младших школьников в ракурсе проблемы психического здоровья // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2015. Т. 162. № 9. С. 115.
24. *Кулагина И.Ю., Кравцова М.А.* Связь учебной мотивации и психологического благополучия в младшем школьном возрасте // Психолого-педагогические исследования. 2022. Т. 14. № 4. С. 36.
25. *Куницына И.А., Попов С.С., Яхудина Е.Н.* Психологические характеристики младших школьников с разным уровнем самооценки // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. 2018. № 4. С. 75.
26. *Pirskanen H., Jokinen K., Karhinen-Soppi A.-R. et al.* Children's emotions in educational settings: teacher perceptions from Australia, China, Finland, Japan and Spain // Early Child. Educ. J. 2019. V. 47. № 4. P. 417.
27. *Казакова Е.В., Ипатова В.А.* Изучение эмоциональной адаптации детей 7–8 лет г. Архангельска // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 4–5. С. 687.
28. *Salovey P., Mayer J.D.* Emotional intelligence // Imagin. Cogn. Pers. 1990. V. 9. № 3. P. 185.
29. *Skyberg A.M., Newman B.T., Graves A.J. et al.* An epigenetic mechanism for differential maturation of amygdala-prefrontal connectivity in childhood socio-emotional development // Transl. Psychiatry. 2023. V. 13. № 1. P. 91.
30. *Bottaccioli A.G., Mariani U., Schiralli R. et al.* Empathy at school project: Effects of didactics of emotions on emotional competence, cortisol secretion and inflammatory profile in primary school children. A con-

trolled longitudinal psychobiological study // Compr. Psychoneuroendocrinol. 2023. V. 14. P. 100183.

31. *Добрин А.В.* Особенности влияния эмоционального интеллекта на показатели кардиоритма младших школьников // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2017. Т. 7. № 5. С. 94.
32. *Прихожан А.М.* Проективная методика для диагностики школьной тревожности / Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. И.Б. Дерманова. СПб.: Питер, 2002. С. 47.
33. *Маркова Ю.А., Тургель В.А.* Социально-психологическая адаптация первоклассников разного пола: опыт диагностики // Герценовские чтения. Начальное образование. 2015. Т. 6. № 2. С. 76.
34. *Полянская Н.В., Криволапчук И.А., Чернова М.Б., Герасимов М.М.* Особенности функционального состояния тревожных детей в критический период адаптации к образовательной среде // Новые исследования. 2014. Т. 28. № 1. С. 83.
35. *Clauss J.A., Avery S.N., Blackford J.U.* The nature of individual differences in inhibited temperament and risk for psychiatric disease: a review and meta-analysis // Prog. Neurobiol. 2015. V. 127-128. P. 23.
36. *Kao K., Doan S.N., St. John A.M. et al.* Salivary cortisol reactivity in preschoolers is associated with hair cortisol and behavioral problems // Stress. 2018. V. 21. № 1. P. 28.
37. *Russ S.J., Herbert J., Cooper P. et al.* Cortisol levels in response to starting school in children at increased risk for social phobia // Psychoneuroendocrinology. 2012. V. 37. P. 462.
38. *Groeneveld M.G., Vermeer H.J., Linting M. et al.* Children's Hair Cortisol as a Biomarker of Stress at School Entry // Stress. 2013. V. 16. № 6. P. 711.
39. *Weger M., Sandi C.* High anxiety trait: A vulnerable phenotype for stress-induced depression // Neurosci. Biobehav. Rev. 2018. V. 87. P. 27.
40. *Чанчаева Е.А., Сидоров С.С., Остапович О.В., Айзман Р.И.* Особенности взаимосвязи когнитивных показателей с уровнем тревожности и самооценки школьников первого года обучения в поликультурной среде // Sci. Educ. Today. 2019. Т. 9. № 3. С. 238.
41. *Oberle E., McLachlan K., Catherine N.L.A. et al.* Afternoon cortisol provides a link between self-regulated anger and peer-reported aggression in typically developing children in the school context // Dev. Psychobiol. 2017. V. 59. № 6. P. 688.
42. *Paré-Ruel M.-P., Brendgen M., Ouellet-Morin I. et al.* Unique and interactive associations of proactive and reactive aggression with cortisol secretion // Horm. Behav. 2022. V. 137. P. 105100.
43. *Jõgi A.-L., Pakarinen E., Tolvanen A., Lerkkanen M.-K.* Reading Skills, Social Competence, and Physiological Stress in the First Grade // School. Mental. Health. 2022. V. 14. P. 624.
44. *Roubinov D.S., Hagan M.J., Boyce W.T. et al.* Child temperament and teacher relationship interactively predict cortisol expression: The prism of classroom climate // Dev. Psychopathol. 2017. V. 29. № 5. P. 1763.
45. *Roubinov D.S., Bush N.R., Hagan M.J. et al.* Associations between classroom climate and children's externalizing symptoms: The moderating effect of kindergarten children's parasympathetic reactivity // Dev. Psychopathol. 2020. V. 32. № 2. P. 661.
46. *Katulis G., Kaniušonytė G., Laursen B.* Positive classroom climate buffers against increases in loneliness arising from shyness, rejection sensitivity and emotional reactivity // Front. Psychiatry. 2023. V. 14. P. 1081989.
47. *Hackman D.A., Duan L., McConnell E.E. et al.* School Climate, Cortical Structure, and Socioemotional Functioning: Associations across Family Income Levels // J. Cogn. Neurosci. 2022. V. 34. № 10. P. 1842.
48. *Bai S., Robles T.F., Reynolds B.M., Repetti R.L.* Children's diurnal cortisol responses to negative events at school and home // Psychoneuroendocrinology. 2017. V. 83. P. 150.
49. *Behnsen P., Buil M., Koot S. et al.* Classroom social experiences in early elementary school relate to diurnal cortisol levels // Psychoneuroendocrinology. 2018. V. 87. P. 1.
50. *Sette S., Hipson W.E., Zava F. et al.* Linking Shyness with Social and School Adjustment in Early Childhood: The Moderating Role of Inhibitory Control // Early Educ. Dev. 2018. V. 29. № 5. P. 675.
51. *Parker P., Sanders T., Anders J. et al.* School socioeconomic status context and social adjustment in children // Dev. Psychol. 2023. V. 59. № 1. P. 15.
52. *Казин Э.М., Должикова Н.Г., Шерер Т.И., Осипова Т.Ю.* Структурно-функциональная основа актуализации личностного потенциала воспитанников и обучающихся в системе «дошкольная образовательная организация — начальная школа» // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2022. Т. 47. № 3. С. 201.
53. *Пожарова Г.В., Недопекина В.С.* Мониторинг функционального состояния систем организма первоклассников в период адаптации к школе / Приоритетные научные направления: от теории к практике сборник материалов XXXII международной научно-практической конференции, г. Новосибирск, 8 ноября 2016 г., в 2-х ч. № 34-1. С. 82.
54. *Гринене Э.С., Линдишене Д.Л., Бурнейкене В.В.* Особенности динамики некоторых вегетативных функций у младших школьников в процессе учебного года // Физиология человека. 1978. Т. 4. № 4. С. 708.
55. *Kazakou P., Nicolaides N.C., Chrousos G.P.* Basic concepts and hormonal regulators of the stress system // Horm. Res. Paediatr. 2023. V. 96. № 1. P. 8.
56. *Смирнова О.В.* Физиология эндокринной системы: учебное пособие. М.: "КДУ", 2018. 140 с.
57. *Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A. et al.* The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal

Interactions // Front. Behav. Neurosci. 2020. V. 14. P. 601939.

58. *El-Farhan N., Rees D.A., Evans C.* Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? // Ann. Clin. Biochem. 2017. V. 54. № 3. P. 308.
59. *Stalder T., Kirschbaum C.* Cortisol / Encyclopedia of Behavioral Medicine // Ed. Gellman M.D. Springer Nature Switzerland AG, 2020. P. 561.
60. *Messerli-Bürgy N., Arhab A., Stülb K. et al.* Physiological stress measures in preschool children and their relationship with body composition and behavioral problems // Dev. Psychobiol. 2018. V. 60. № 8. P. 1009.
61. *Clow A., Smyth N.* Salivary cortisol as a non-invasive window on the brain // Int. Rev. Neurobiol. 2020. V. 150. P. 1.
62. *Birnie M.T., Claydon M.D.B., Troy O. et al.* Circadian regulation of hippocampal function is disrupted with corticosteroid treatment // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2023. V. 120. № 15. P. e2211996120.
63. *Russ S.J., Herbert J., Cooper P. et al.* Cortisol levels in response to starting school in children at increased risk for social phobia // Psychoneuroendocrinology. 2012. V. 37. № 4. P. 462.
64. *Groeneveld M.G., Vermeer H.J., Linting M. et al.* Children's Hair Cortisol as a Biomarker of Stress at School Entry // Stress. 2013. V. 16. № 6. P. 711.
65. *Yang P.-J., Lamb M.E., Kappler G., Ahnert L.* Children's diurnal cortisol activity during the first year of school // Appl. Dev. Sci. 2016. V. 21. № 1. P. 1.
66. *Hall J., Lindorff A.* Children's transition to school: Relationships between preschool attendance, cortisol patterns, and effortful control // Educ. Dev. Psychol. 2017. V. 34. № 1. P. 1.
67. *Koncz A., Köteles F., Demetrovics Z., Takacs Z.K.* Benefits of a Mindfulness-Based Intervention upon School Entry: A Pilot Study // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. V. 18. № 23. P. 12630.
68. *Leblond M., Parent S., Castellanos-Ryan N. et al.* Transition from preschool to school: Children's pattern of change in morning cortisol concentration // Psychoneuroendocrinology. 2022. V. 140. P. 105724.
69. *Bottaccioli A.G., Mariani U., Schiralli R. et al.* Empathy at school project: Effects of didactics of emotions on emotional competence, cortisol secretion and inflammatory profile in primary school children. A controlled longitudinal psychobiological study // Compr. Psychoneuroendocrinol. 2023. V. 14. P. 100183.
70. *Parent S., Lupien S., Herba C.M. et al.* Children's cortisol response to the transition from preschool to formal schooling: A review // Psychoneuroendocrinology. 2019. V. 99. P. 196.
71. *Turan B.* Predictors of anticipatory cortisol reactivity to subsequent stressors // Physiol. Behav. 2015. V. 149. P. 239.
72. *van Loon A.W.G., Creemers H.E., Okorn A. et al.* The effects of school-based interventions on physiological stress in adolescents: A meta-analysis // Stress Health. 2022. V. 38. № 2. P. 187.
73. *Corell M., Friberg P., Löfstedt P. et al.* Subjective health complaints in early adolescence reflect stress: A study among adolescents in Western Sweden // Scand. J. Public. Health. 2022. V. 50. № 4. P. 516.
74. *Thorsén F., Antonson C., Palmér K. et al.* Associations between perceived stress and health outcomes in adolescents // Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Health. 2022. V. 16. № 1. P. 75.
75. *Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. № 6. P. 434.
76. *Agorastos A., Chrousos G.P.* The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development // Mol. Psychiatry. 2022. V. 27. № 1. P. 502.
77. *Mousikou M., Kyriakou A., Skordis N.* Stress and Growth in Children and Adolescents // Horm. Res. Paediatr. 2023. V. 96. № 1. P. 25.
78. *Панкова Н.Б., Алчинова И.Б., Ковалёва О.И. и др.* Влияние компьютерной нагрузки и сезонного фактора на показатели сердечно-сосудистой системы у младших школьников // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 6. С. 43.
79. *Левчин А.М.* Особенности функционального состояния вегетативной нервной системы у первоклассников // Российский педиатрический журнал. 2021. Т. 24. № 4. С. 264.
80. *Синицкая Е.Ю., Волокитина Т.В.* Оценка функционального состояния вегетативной регуляции сердечного ритма у детей младшего школьного возраста // Экология человека. 2012. № 7. С. 29.
81. *Сысоев В.П.* Методика диагностики работоспособности. Тест Э. Ландольта. СПб.: Иматон, 1996. 29 с.
82. *Криволапчук И.А.* Кондиционные двигательные способности и неспецифическая реактивность детей младшего школьного возраста на различные виды нагрузок // Новые исследования. 2008. Т. 17. № 4. С. 39.
83. *Сонькин В.Д., Тамбовцева Р.В.* Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе. Изд. стереотип. М.: URSS, 2022. 368 с.
84. *Калюжный Е.А.* Морфологическая и функциональная адаптация учащихся первой ступени образования в условиях современного образовательного процесса // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. № 2-2. С. 641.
85. *Панкова Н.Б., Карганов М.Ю.* Сравнительный анализ показателей функционального состояния современных московских первоклассников и их сверстников 2002–2003 годах // Вестник НГПУ. 2017. Т. 7. № 1. С. 173.
86. *Жданова Л.А., Шишова А.В., Дерябкина Л.Ю.* Клинические проявления синдрома вегетативной дисфункции у детей 7–10 лет в процесс обучения

в начальной школе // Лечение и профилактика. 2020. Т. 10. № 1. С. 11.

87. *Сидоров С.С.* Этнонациональные физиологические особенности обучающихся первого класса горного Алтая: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Горно-Алтайск, 2020. 23 с.
88. *Смагина Т.В., Химичева С.Н., Марабаева М.П.* Иммунологические показатели в оценке адаптации школьников к учебному процессу / "Естественные и гуманитарные науки в современном мире" // Материалы Международной научно-практической конференции. Орёл: Изд-во: Орловский гос. ун-т им. И.С. Тургенева, 2022. С. 96.
89. *Семенова Л.М., Семенова Т.О., Яковлева Л.М.* Функциональная адаптация школьников к учебному процессу // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 502.
90. *Быков Е.В., Рязанцев А.В.* Нейровегетативная регуляция хроно- и инотропной функции детей при умственной нагрузке // Успехи современного естествознания. 2008. № 5. С. 65.
91. *Макарова Л.В., Лукьянец Г.Н.* Влияние работы за компьютером на умственную работоспособность девочек и мальчиков 10 лет // Новые исследования. 2011. Т. 29. № 4. С. 38.
92. *Яруллин Х.Х.* Клиническая реоэнцефалография. М.: Медицина, 1983. 217 с.
93. *Безобразова В.Н., Зиненко Е.С.* Функциональное состояние кровообращения головного мозга детей 5-летнего возраста // Новые исследования. 2008. Т. 14. № 1. С. 36.
94. *Шарапов А.Н., Безобразова В.Н., Зиненко Е.С., Кмить Г.В.* Краткосрочная адаптация сердечно-сосудистой системы детей 5–7 лет к умственной нагрузке // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 3. С. 74.
95. *Безобразова В.Н.* Краткосрочная адаптация мозгового кровообращения к умственной нагрузке у детей 7-8 лет // Новые исследования. 2011. Т. 27. № 2. С. 90.
96. *Шарапов А.Н., Безобразова В.Н., Догадкина С.Б. и др.* Особенности нейроэндокринной регуляции системы кровообращения в процессе адаптации к умственной и физической нагрузкам у школьников 9-летнего возраста // Новые исследования. 2011. Т. 29. № 4. С. 82.
97. *Шарапов А.Н., Безобразова В.Н., Догадкина С.Б. и др.* Особенности автономной нервной регуляции, центрального и периферического отделов кровообращения в процессе адаптации к разного вида нагрузкам у подростков 10–11 лет // Новые исследования. 2013. Т. 36. № 3. С. 69.
98. *Шарапов А.Н., Адамовская О.Н., Догадкина С.Б. и др.* Адаптация сердечно-сосудистой и эндокринной систем младших школьников к когнитивной нагрузке при выполнении теста на ноутбуке // Журнал медико-биологических исследований. 2022. Т. 10. № 1. С. 24.
99. *Менджерицкий А.М., Карантыш Г.В., Животова В.А.* Влияние умственной нагрузки на реоэнцефалографические показатели здоровых школьников и детей с малой мозговой дисфункцией // Известия Южного федерального университета. Педагогические науки. 2010. № 2. С. 207.
100. *Перекусихин М.В., Васильев В.В.* Оценка влияния питания на здоровье младших школьников // Вопросы питания. 2015. Т. 84. № S5. С. 60.
101. *Тапешкина Н.В.* Гигиеническая оценка питания младших школьников // Вопросы питания. 2014. Т. 83. № S3. С. 88.
102. *Leroy F., Smith N.W., Adesogan A.T. et al.* The role of meat in the human diet: evolutionary aspects and nutritional value // Anim. Front. 2023. V. 13. № 2. P. 11.
103. *Carroll A.J., Tedla Y.G., Padilla R. et al.* Adherence to the 2017 clinical practice guidelines for pediatric hypertension in safety-net clinics // JAMA Netw. Open. 2023. V. 6. № 4. P. e237043.
104. *Ключников С.О.* Некоторые особенности терапии часто болеющих детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012. № 1. С. 48.
105. *Бадьина Н.П.* Динамика показателей школьной адаптации часто болеющих учащихся начальных классов // Вопросы психологии. 2007. № 1. С. 53.
106. *Важенина С.В.* Адаптационные характеристики детей младшего школьного возраста с нарушением слуха // Педагогика: история, перспективы. 2020. Т. 3. № 4. С. 9.
107. *Тимофеева А.М.* Особенности образа жизни и психологического состояния младших школьников с бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 2. С. 109.
108. *Neri I., Galli E., Baiardini I. et al.* Implications of atopic dermatitis on the quality of life of 6-11 years old children and caregivers (pedi-burden). // J. Asthma Allergy. 2023. V. 16. P. 383.
109. *Liu S., Ludvigsson J.F., Lichtenstein P. et al.* Educational outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes and psychiatric disorders // JAMA Netw. Open. 2023. V. 6. № 4. P. e238135.
110. *Fernández-Iglesias R., Fernández-Somoano A., Rodríguez-Dehli C. et al.* Cardiovascular risk factors and its patterns of change between 4 and 8 years of age in the inma-asturias cohort // PLoS One. 2023. V. 18. № 4. P. e0283799.
111. *Salari N., Ghasemi H., Abdoli N. et al.* The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis // Ital. J. Pediatr. 2023. V. 49. № 1. P. 48.
112. *Виленская Г.А.* Индивидуальные особенности и адаптация к школе у первоклассников с ОВЗ // Герценовские чтения: психологические исследования в образовании. 2020. № 3. С. 774.
113. *Борозинец Д.В.* Тьюторское сопровождение в адаптации младших школьников с ограниченными возможностями здоровья к обучению в школе // Молодой ученый. 2022. Т. 401. № 6. С. 266.

114. *Палецкая Т.В., Огольцова Е.Г.* Адаптация младших школьников с задержкой психического развития в условиях инклюзии // Мир науки, культуры, образования. 2022. Т. 93. № 2. С. 55.

115. *Богословских Н.А.* Адаптация детей с ОВЗ в процессе занятий физической культурой для повышения успешности инклюзивного образования / Молодой исследователь: вызовы и перспективы. Сборник статей по материалам CCLXIV международной научно-практической конференции. М.: Изд-во: ООО “Интернаука”, 2022. С. 94.

116. *Бубякина Е.В., Молукова С.Р.* Адаптивная физическая культура как средство социальной адаптации младших школьников с ограниченными возможностями здоровья // Глобальный научный потенциал. 2022. Т. 139. № 10. С. 85.

117. *Qiu Y., Xiong L.* Analysis of the clinical effect of visual electrophysiological examination combined with targeted health education nursing in children // Evid. Based Complement Alternat. Med. 2023. V. 2023. P. 3543790.

118. *Сосновских О.А.* Взаимодействие институтов общества с семьями воспитанников ДОО по осуществлению преемственности со школой // Образовательный вестник Сознание. 2019. Т. 21. № 8. С. 4.

119. *Бадулина Ю.О.* Взаимодействие школы и семьи в процессе адаптации ребенка к школьному процессу // Вопросы педагогики. 2019. № 4–2. С. 29.

120. *Areed W.D., Price A., Arnett K., Mengersen K.* Spatial statistical machine learning models to assess the relationship between development vulnerabilities and educational factors in children in Queensland, Australia // BMC Public. Health. 2022. V. 22. № 1. P. 2232.

121. *Назмутдинов Р.А., Пряхин Е.А.* Влияние семейного воспитания на адаптированность младших школьников // Вестник КГПИ. 2017. Т. 45. № 1. С. 76.

122. *Андреева О.В.* Изучение влияния семьи на успешность обучения младших школьников // Интернет-журнал Науковедение. 2014. Т. 24. № 5. С. 189.

123. *Wong M.* Voices of children, parents and teachers: How children cope with stress during school transition // Early Child. Dev. Care. 2015. V. 185. № 4. P. 658.

124. *Hostinar C.E., Sullivan R.M., Gunnar M.R.* Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis: A review of animal models and human studies across development // Psychol. Bull. 2014. V. 140. № 1. P. 256.

125. *Pearson J.K., Davies P.T., Sturge-Apple M.L.* The moderating role of adrenocortical reactivity in the associations between interparental conflict, emotional reactivity, and school adjustment // Dev. Psychopathol. 2022. https://doi.org/10.1017/S0954579422000542

126. *Yeshua M., Zohar A.H., Berger A.* Mediating roles of character traits and parenting in the relationship between maternal effortful control and children’s conduct problems // Peer. J. 2023. V. 11. P. e15211.

127. *Бабенкова Е.А., Пархоменко Р.А.* Мониторинг в новых условиях современной школы - один из факторов повышения качества образования // Социосфера. 2014. № 2. С. 155.

128. *Абаскалова Н.П., Казин Э.М., Касаткина Н.Э. и др.* Здоровьесберегающие технологии и безопасность жизнедеятельности в образовательных учреждениях / Здоровьесберегающая инфраструктура в системе образования. Кемеровский государственный университет. М.: Омега-Л, 2014. С. 223.

129. *Айзман Р.И., Лебедев А.В., Лысова Н.Ф.* Школьная медицина. М.: Кнорус, 2023. 294 с.

130. *Онищенко Г.Г., Войнов В.Б.* Школьная медицина: актуальность, проблемы и перспективы развития (обзор) // Гигиена и санитария. 2023. Т. 102. № 5. С. 474.

REFERENCES

1. *Schmalhausen I.I.* [Problemy darvinizma] (Problems of Darwinism), Leningrad: Nauka, 1969. 494 p.

2. *Selye H.* In Vivo: the Case for Supramolecular Biology, New York: Livesight, 1967. 116 p.

3. *Meerson F.Z., Pshennikova M.G.* [Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam] (Adaptation to Stressful Situations and Physical Loads), Moscow: Meditsina, 1988. 253 p.

4. *Platonov V.N.* [Adaptatsiya v sporte] (Adaptation in Sports), Kiev: Zdorov’ya, 1988. 261 p.

5. *Son’kin V.D.* Physiological laws of ontogeny and their possible applications to the theory of sports training, Human Physiollogy, 2015, V. 41, № 5, P. 562.

6. *Medvedev V.I.* [Adaptatsiya cheloveka] (Human Adaptation), St. Petersburg: Institut Mozga Cheloveka Russ. Akad. Nauk, 2003. 584 p.

7. *Leont’ev A.N.* Activity and consciousness, Mir Psikhol., 1999, № 1, P. 76.

8. *Bezrukikh M.M., Son’kin V.D., Farber D.A.* [Vozrastnaya fiziologiya] (fiziologiya razvitiya rebenka): uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedenii (Developmental Physiology (Physiology of Child Development): a Textbook for Higher Education Students), Moscow: Akademiya, 2009, 4th ed. 416 p.

9. *Khripkova A.G., Antropova M.V., Alferova V.V. et al.* [Adaptatsiya organizma uchashchikhsya k uchebnoi i fizicheskoi nagruzkam] (Adaptation of Students to Educational and Physical Exertions), Khripkova, A.G. and Antropova, M.V., Eds., Moscow: Pedagogika, 1982. 240 p.

10. *Alimuradova A.F.* Adaptation of first-graders to studying in a comprehensive school: psychological and pedagogical conditions for increasing efficiency, Vestn. Mosk. Univ. Minist. Vnutr. Del Ross., 2021, № 5, P. 285.

11. *Dubrovinskaya N.V., Farber D.A., Bezrukikh M.M.* [Psikhofiziologiya rebenka: psikhofiziologicheskie osnovy detskoi valeologii: uchebnoe posobie dlya studentov vuzov] (Psychophysiology of the Child: Psychophysiological Bases of Children’s Valeology: a

Textbook for Higher Education Students), Moscow: Vlados, 2000. 143 p.

12. *Krasnikova T.V.* Adaptation of primary schoolchildren to school: factors, levels, indicators, stages, Probl. Sovrem. Pedagog. Obraz., 2020, № 68-2, P. 434.
13. *Aleksandrovskaya E.M.* [Sotsial'no-psikhologicheskie kriterii adaptatsii k shkole] (Social and Psychological Criteria for Adaptation to School), Moscow: Meditsina, 2007. 235 p.
14. *Grigor'eva M.V., Shamionov R.M., Grinina E.S. et al.* Component structure of academic adaptation in primary school age, Perspekt. Nauki Obraz., 2021, V. 52. № 4. P. 247.
15. *Basyrova Z.A. Stepanova N.A.* Psychological characteristics of children's adaptation to school education, Mezhdunar. Stud. Nauchn. Vestn., 2016, № 5, part 2, P. 197.
16. *Korobeinikov I.A.* [Narusheniya razvitiya i sotsial'naya adaptatsiya: monografiya] (Developmental Disorders and Social Adaptation: a Monograph), Moscow: PER SE, 2002. 192 p.
17. *KashubaV., Futornyi S., Andrieieva O. et al.* Optimization of the processes of adaptation to the conditions of study at school as a component of health forming activities of primary school-age children, J. Phys. Educ. Sport, 2018, V. 18, № 4, P. 2515.
18. *Shtan'ko E.S. Shubovich M.M.* Adaptation of children to school education as a problem of the digital society, Obrazovanie v sovremennom mire: novoe vremya—novye resheniya (Education in the Modern World: New Times—New Solutions) (Osovskii Pedagogical Readings), 2021, № 1, P. 533.
19. *Buslaeva E.L.* Digitalization of society as a factor in the mental and psychosocial development among younger schoolchildren, Vestn. Mosk. Gos. Lingvist. Univ.: Obraz. Pedagog. Nauki, 2020, V. 835. № 2, P. 159.
20. *Qi J., Yan Y., Yin H.* Screen time among school-aged children of aged 6–14: a systematic review, Glob. Health Res. Policy, 2023, V. 8, № 1, P. 12.
21. *Bartosh O.P., Bartosh T.P., and Mychko M.V.* Integrated use of psychological training and biofeedback method in primary schoolchildren, Vestn. Psikhofiziol., 2015, № 4, P. 59.
22. *Krivicheva Yu.V., Tkachenko I.V.* Mental development of a primary school pupil as a factor in successful adaptation to school education, Sem'ya Lichnost': Probl. Vzaimodeistviya, 2022, № 22. P. 70.
23. *Zhiginas N.V., Sukhacheva N.I.* Adaptation of younger schoolchildren in terms of mental health, Vestn. Tomsk. Gos. Pedagog. Univ., 2015, V. 162, № 9, P. 115.
24. *Kulagina I.Yu., Kravtsova M.A.* The connection between educational motivation and psychological well-being in primary school age, Psikhol.-Pedagog. Issled., 2022, V. 14, № 4, P. 36.
25. *Kunitsyna I.A., Popov S.S., Yakhudina E.N.* Psychological characteristics of junior schoolchildren with different levels of self-appraisal, Vestn. Leningrad. Gos. Univ. im. A. S. Pushkina, 2018, № 4, P. 75.
26. *Pirskanen H., Jokine K., Karhinen-Soppi A.-R., et al.* Children's emotions in educational settings: teacher perceptions from Australia, China, Finland, Japan and Spain, Early Child. Educ. J., 2019, V. 47, № 4, P. 417.
27. *Kazakova E.V., Ipatova V.A.* Study of emotional adaptation of children 7–8 years old in Arkhangelsk, Mezhdunar. Stud. Nauchn. Vestn., 2017, № 4–5, P. 687.
28. *Salovey P., Mayer J.D.* Emotional intelligence, Imagination, Cognit. Pers., 1990, V. 9, № 3, P. 185.
29. *Skyberg A.M., Newman B.T., Graves A.J. et al.* An epigenetic mechanism for differential maturation of amygdala-prefrontal connectivity in childhood socioemotional development, Transl. Psychiatry, 2023, V. 13, № 1, P. 91.
30. *Bottaccioli A.G., Mariani U., Schiralli R. et al.* Empathy at school project: effects of didactics of emotions on emotional competence, cortisol secretion and inflammatory profile in primary school children: a controlled longitudinal psychobiological study, Compr. Psychoneuroendocrinol., 2023, V. 14, P. 100183.
31. *Dobrin A.V.* Features of the influence of emotional intelligence on the heart rate indicators of primary schoolchildren, Vestn. Novosibirsk. Gos. Pedagog. Univ., 2017, V. 7, № 5, P. 94.
32. *Prikhozhan A.M.* Projective technique for diagnosing school-based anxiety, Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya (Diagnostics of Emotional and Moral Development), Dermanov, I.B., Ed., St.-Petersburg: Piter, 2002, P. 47.
33. *Markova Yu.A., Turgel' V.A.* Socio-psychological adaptation of first-graders of different genders: diagnostic experience, Nachal'noe Obraz., Gertsenovskie Chteniya, 2015, V. 6, № 2, P. 76.
34. *Polyanskaya N.V., Krivolapchuk I.A., Chernova M.B., Gerasimov M.M.* Distinguishing characteristics of the functional state of anxious children during the critical period of adaptation to the educational environment, Nov. Issled., 2014, V. 28, № 1, P. 83.
35. *Clauss J.A., Avery S.N., Blackford J.U.* The nature of individual differences in inhibited temperament and risk for psychiatric disease: a review and metaanalysis, Prog. Neurobiol., 2015, V. 127—128, P. 23.
36. *Kao K., Doan S.N., St. John A.M. et al.* Salivary cortisol reactivity in preschoolers is associated with hair cortisol and behavioral problems, Stress, 2018, V. 21, № 1, P. 28.
37. *Russ S.J., Herbert J., Cooper P. et al.* Cortisol levels in response to starting school in children at increased risk for social phobia, Psychoneuroendocrinology, 2012, V. 37, P. 462.

38. *Groeneveld M.G., Vermee H.J., Linting M. et al.* Children's hair cortisol as a biomarker of stress at school entry, Stress, 2013, V. 16, № 6, P. 711.
39. *Weger M., Sandi C.* High anxiety trait: a vulnerable phenotype for stress-induced depression, Neurosci. Biobehav. Rev., 2018, V. 87, P. 27.
40. *Chanchaeva E.A., Sidorov S.S., Ostapovich O.V., Aizman R.I.* The relationship between cognitive indicators and the level of anxiety and self-appraisal of first-year schoolchildren in a multicultural environment, Sci. Educ. Today, 2019, V. 9, № 3, P. 238.
41. *Oberle E., McLachlan K., Catherine N.L.A. et al.* Afternoon cortisol provides a link between self-regulated anger and peer-reported aggression in typically developing children in the school context, Dev. Psychobiol., 2017, V. 59, № 6, P. 688.
42. *Paré-Ruel M.-P., Brendgen M., Ouellet-Morin I. et al.* Unique and interactive associations of proactive and reactive aggression with cortisol secretion, Horm. Behav., 2022, V. 137, P. 105100.
43. *Jõgi A.-L., Pakarinen E., Tolvanen A., Lerkkanen M.-K.* Reading skills, social competence, and physiological stress in the first grade, School Mental Health, 2022, V. 14, P. 624.
44. *Roubinov D.S., Hagan M.J., Boyce W.T. et al.* Child temperament and teacher relationship interactively predict cortisol expression: the prism of classroom climate, Dev. Psychopathol., 2017, V. 29, № 5, P. 1763.
45. *Roubinov D.S., Bush N.R., Hagan M.J. et al.* Associations between classroom climate and children's externalizing symptoms: the moderating effect of kindergarten children's parasympathetic reactivity, Dev. Psychopathol., 2020, V. 32, № 2, P. 661.
46. *Katulis G., Kaniušonytė G., Laursen B.* Positive classroom climate buffers against increases in loneliness arising from shyness, rejection sensitivity and emotional reactivity, Front. Psychiatry, 2023, V. 14, P. 1081989.
47. *Hackman D.A., Duan L., McConnell E.E. et al.* School climate, cortical structure, and socioemotional functioning: associations across family income levels, J. Cognit. Neurosci., 2022, V. 34, № 10, P. 1842.
48. *Bai S., Robles T.F., Reynolds B.M., Repetti R.L.* Children's diurnal cortisol responses to negative events at school and home, Psychoneuroendocrinology, 2017, V. 83, P. 150.
49. *Behnsen P., Buil M., Koot S. et al.* Classroom social experiences in early elementary school relate to diurnal cortisol levels, Psychoneuroendocrinology, 2018, V. 87, P. 1.
50. *Sette S., Hipson W.E., Zava F. et al.* Linking shyness with social and school adjustment in early childhood: the moderating role of inhibitory control, Early Educ. Dev., 2018, V. 29, № 5, P. 675.
51. *Parker P., Sanders T., Anders J. et al.* School socioeconomic status context and social adjustment in children, Dev. Psychol., 2023, V. 59, № 1, P. 15.
52. *Kazin E.M., Dolzhikova N.G., Sherer T.I., Osipova T.Yu.* Structural and functional basis for updating the personal potential of educatee and pupils pursuing the "preschool educational organization—primary school" system, Prof. Obraz. Ross. Rubezhom, 2022, V. 47, № 3, P. 201.
53. *Pozharova G.V., Nedopekina V.S.* Monitoring the functional state of body systems among first-graders during the period of adaptation to school, Prioritetnye nauchnye napravleniya: ot teorii k praktike (Priority Research Areas: from Theory to Practice) (Proc. XXXII Int. Theor. Pract. Conf.), Novosibirsk, 2016, № 34-1, P. 82.
54. *Grinene E.S., Lindishene D.L., Burneikene V.V.* Dynamics of some autonomic functions in young schoolchildren during the scholastic year, Fiziol. Chel., 1978, V. 4, № 4, P. 571.
55. *Kazakou P., Nicolaides N.C., Chrousos G.P.* Basic concepts and hormonal regulators of the stress system, Horm. Res. Paediatr., 2023, V. 96, № 1, P. 8.
56. *Smirnova O.V.* [Fiziologiya endokrinnoi sistemy: uchebnoe posobie] (Physiology of the Endocrine System: a Textbook), Moscow: KDU, 2018. 140 p.
57. *Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A. et al.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions, Front. Behav. Neurosci., 2020, V. 14, P. 601939.
58. *El-Farhan N., Rees D.A., Evans C.* Measuring cortisol in serum, urine and saliva—are our assays good enough? Ann. Clin. Biochem., 2017, V. 54, № 3, P. 308.
59. *Stalder T., Kirschbaum C.* Cortisol, Encyclopedia of Behavioral Medicine, Gellman, M.D., Ed., Springer-Verlag, 2020. P. 561.
60. *Messerli-Bürgy N., Arhab, A. Stülb, K. et al.* Physiological stress measures in preschool children and their relationship with body composition and behavioral problems, Dev. Psychobiol., 2018, V. 60, № 8, P. 1009.
61. *Clow A., Smyth N.* Salivary cortisol as a non-invasive window on the brain, Int. Rev. Neurobiol., 2020, V. 150, P. 1.
62. *Birnie M.T., Claydon M.D.B., Troy O. et al.* Circadian regulation of hippocampal function is disrupted with corticosteroid treatment, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2023, V. 120, № 15, P. e2211996120.
63. *Russ S.J., Herbert J., Cooper P. et al.* Cortisol levels in response to starting school in children at increased risk for social phobia, Psychoneuroendocrinology, 2012, V. 37, № 4, P. 462.
64. *Groeneveld M.G., Vermeer H.J., Linting M. et al.* Children's hair cortisol as a biomarker of stress at school entry, Stress, 2013, V. 16, № 6, P. 711.
65. *Yang P.-J., Lamb M.E., Kappler G., Ahnert L.* Children's diurnal cortisol activity during the first year of school, Appl. Dev. Sci., 2016, V. 21, № 1, P. 1.
66. *Hall J., Lindorff A.* Children's transition to school: relationships between preschool attendance, cortisol patterns, and effortful control, Educ. Dev. Psychol., 2017, V. 34, № 1, P. 1.

67. *Koncz A., Köteles F., Demetrovics Z., Takacs Z.K.* Benefits of a mindfulness-based intervention upon school entry: a pilot study, Int. J. Environ. Res. Public Health, 2021, V. 18, № 23, P. 12630.
68. *Leblond M., Parent S., Castellanos-Ryan N. et al.* Transition from preschool to school: children's pattern of change in morning cortisol concentration, Psychoneuroendocrinology, 2022, V. 140, P. 105724.
69. *Bottaccioli A.G., Mariani U., Schiralli R. et al.* Empathy at school project: effects of didactics of emotions on emotional competence, cortisol secretion and inflammatory profile in primary school children: a controlled longitudinal psychobiological study, Compr. Psychoneuroendocrinol., 2023, V. 14, P. 100183.
70. *Parent S., Lupien S., Herba C.M. et al.* Children's cortisol response to the transition from preschool to formal schooling: a review, Psychoneuroendocrinology, 2019, V. 99, P. 196.
71. *Turan B.* Predictors of anticipatory cortisol reactivity to subsequent stressors, Physiol. Behav., 2015, V. 149, P. 239.
72. *van Loon A.W.G., Creemers H.E., Okorn A. et al.* The effects of school-based interventions on physiological stress in adolescents: a meta-analysis, Stress Health, 2022, V. 38, № 2, P. 187.
73. *Corell M., Friberg P., Löfstedt P. et al.* Subjective health complaints in early adolescence reflect stress: a study among adolescents in Western Sweden, Scand. J. Public Health, 2022, V. 50, № 4, P. 516.
74. *Thorsén F., Antonson C., Palmér K. et al.* Associations between perceived stress and health outcomes in adolescents, Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Health, 2022, V. 16, № 1, P. 75.
75. *Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition, Nat. Rev. Neurosci., 2009, V. 10, № 6, P. 434.
76. *Agorastos A., Chrousos G.P.* The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development, Mol. Psychiatry, 2022, V. 27, № 1, P. 502.
77. *Mousikou M., Kyriakou A., Skordis N.* Stress and growth in children and adolescents, Horm. Res. Paediatr., 2023, V. 96, № 1, P. 25.
78. *Pankova N.B., Alchinova I.B., Kovaleva O.I. et al.* Effects of screen time and season on cardiovascular system indicators in primary schoolchildren, Hum. Physiol., 2021, V. 47, № 6, P. 628.
79. *Levchin A.M.* Distinguishing characteristics of the functional state of the autonomic nervous system in first-graders, Ross. Pediatr. Zh., 2021, V. 24, № 4, P. 264.
80. *Sinitskaya E.Yu., Volokitina T.V.* Estimation of heart rate vegetative regulation in primary schoolchildren, Ekol. Chel., 2012, № 7. P. 29.
81. *Sysoev V.P.* [Metodika diagnostiki rabotosposobnosti: test E. Landol'ta] (Performance Diagnostic Method: E. Landolt Test), SPb.: Imaton, 1996. 29 p.
82. *Krivolapchuk I.A.* Conditional motor capabilities and nonspecific reactivity in children of primary school age to different kinds of loads, Nov. Issled., 2008, V. 17, № 4, P. 39.
83. *Son'kin V.D., Tambovtseva R.V.* [Razvitie myshechnoi energetiki i rabotosposobnosti v ontogeneze] (Development of Muscle Power and Working Capacity in Ontogeny), Moscow: Stereotip, 2022. 368 p.
84. *Kalyuzhnyi E.A.* Morphological and functional adaptation of students of the first stage of education under the conditions of modern educational process, Vestn. Nizhegorod. Univ. im. N.I. Lobachevskogo, 2010, № 22, P. 641.
85. *Pankova N.B., Karganov M.Yu.* Comparative analysis of indicators of the functional state in contemporary Moscow first-graders and their peers in 2002—2003, Vestn. Novosib. Gos. Pedagog. Univ., 2017, V. 7, № 1, P. 173.
86. *Zhdanova L.A., Shishova A.V., Deryabkina L.Yu.* Clinical manifestations of autonomic dysfunction syndrome in children 7–10 years old during primary school education, Lech. Profil., 2020, V. 10, № 1, P. 11.
87. *Sidorov S.S.* Ethnonational physiological characteristics of first graders in the Altai Mountains, Extended Abstract of Cand. Sci. Dissertation, Gorno-Altaisk, 2020, P. 23.
88. *Smagina T.V., Khimicheva S.N., Marabaeva M.P.* Immunological indicators in assessing schoolchildren's adaptation to the educational process, Estestvennye i gumanitarnye nauki v sovremennom mire (Natural Sciences and the Humanities in the Modern World) (Proc. Int. Theor. Pract. Conf.), Orel: Orlov. Gos. Univ. im. I.S. Turgeneva, 2022, P. 96.
89. *Semenova L.M., Semenova T.O., Yakovleva L.M.* Functional adaptation of schoolchildren to the educational process, Vestn. Chuv. Univ., 2013, № 3, P. 502.
90. *Bykov E.V., Ryazantsev A.V.* Neurovegetative regulation of chrono- and inotropic function in children under mental load, Usp. Sovrem. Estestvozn., 2008, № 5, P. 65.
91. *Makarova L.V., Luk'yanets G.N.* The influence of working at a computer on the mental performance of 10-year-old girls and boys, Nov. Issled., 2011, V. 29, № 4, P. 38.
92. *Yarullin Kh.Kh.* [Klinicheskaya reoentsefalografiya] (Clinical Rheoencephalography), Moscow: Meditsina, 1983. 217 p.
93. *Bezobrazova V.N., Zinenko E.S.* Functional state of cerebral circulation in 5-year-old children, Nov. Issled., 2008, V. 14, № 1, P. 36.
94. *Sharapov A.N., Bezobrazova V.N., Zinenko E.S., Kmit' G.V.* Short-term adaptation of cardiovascular system of children of 5–7 years to mental loading, Human Physiology, 2010, V. 36, № 3, P. 312.
95. *Bezobrazova V.N.* Short-term adaptation of cerebral circulation to mental load in children 7–8 years old, Nov. Issled., 2011, V. 27, № 2, P. 90.
96. *Sharapov A.N., Bezobrazova V.N., Dogadkina S.B., et al.* Characteristics of neuroendocrine regulation of the circulatory system during adaptation to mental and physical load in 9-year-old schoolchildren, Nov. Issled., 2011, V. 29, № 4, P. 82.

97. *Sharapov A.N., Bezobrazova V.N., Dogadkina S.B., et al.* Characteristics of autonomic nervous regulation, central and peripheral blood circulation during adaptation to different types of loads in 10–11 years old adolescents, Nov. Issled., 2013, V. 36, № 3, P. 69.

98. *Sharapov A.N., Bezobrazova V.N., Dogadkina S.B., et al.* Adaptation of the cardiovascular and endocrine systems of primary schoolchildren to cognitive load when performing a test on a laptop, Zh. Med.-Biol. Issled., 2022, V. 10, № 1, P. 24.

99. *Mendzheritskii A.M., Karantysh G.V., Zhivotova V.A.* The influence of mental load on rheoencephalographic indicators of healthy schoolchildren and children with minor cerebral dysfunction, Izv. Yuzhn. Fed. Univ.: Pedagog. Nauki, 2010, № 2. P. 207.

100. *Perekusikhin M.V., Vasilyev V.V.* Evaluation of the impact of nutrition on the health of younger schoolchildren, Vopr. Pitan., 2015, V. 84, № S5, P. 60.

101. *Tapeshkina N.V.* Hygienic assessment of nutrition of younger schoolchildren, Vopr. Pitan., 2014, V. 83, № S3, P. 88.

102. *Leroy F., Smith N.W., Adesogan A.T. et al.* The role of meat in the human diet: evolutionary aspects and nutritional value, Anim. Front., 2023, V. 13, № 2, P. 11.

103. *Carroll A.J., Tedla Y.G., Padilla R. et al.* Adherence to the 2017 clinical practice guidelines for pediatric hypertension in safety-net clinics, JAMA Network Open, 2023, V. 6, № 4, P. e237043.

104. *Klyuchnikov S.O.* Some characteristics of therapy for frequently ill children, Consilium Med.: Pediatriya, 2012, № 1, P. 48.

105. *Bad'ina N.P.* Dynamics of school adaptation indicators for frequently ill primary schoolchildren, Vopr. Psikhol., 2007, № 1, P. 53.

106. *Vazhenina S.V.* Adaptive characteristics of children of primary school age with hearing impairment, Pedagog.: Iist., Perspekt., 2020, V. 3, № 4, P. 9.

107. *Timofeeva A.M.* Specific characteristics of lifestyle and psychological state of primary schoolchildren with bronchial asthma, Pediatr. Farmakol., 2017, V. 14, № 2, P. 109.

108. *Neri I., Galli E., Baiardini I. et al.* Implications of atopic dermatitis on the quality of life of 6–11 years old children and caregivers (pedi-burden)., J. Asthma Allergy, 2023, V. 16, P. 383.

109. *Liu S., Ludvigsson J.F., Lichtenstein P. et al.* Educational outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes and psychiatric disorders, JAMA Network Open, 2023, V. 6, № 4, P. e238135.

110. *Fernández-Iglesias R., Fernández-Somoano A., Rodríguez-Dehli C. et al.* Cardiovascular risk factors and its patterns of change between 4 and 8 years of age in the INMA-Asturias cohort, PLoS One, 2023, V. 18, № 4, P. e0283799.

111. *Salari N., Ghasemi H., Abdoli N. et al.* The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis, Ital. J. Pediatr., 2023, V. 49, № 1, P. 48.

112. *Vilenskaya G.A.* Individual characteristics and adaptation to school in first-graders with disabilities, Psikhol. Issled. Obraz., Gertsenovskie Chteniya, 2020, № 3, P. 774.

113. *Borozinets D.V.* Caregiver support in the adaptation to school of primary schoolchildren with disabilities, Molodoi Uch., 2022, V. 401, № 6, P. 266.

114. *Paletskaya T.V., Ogol'tsova E.G.* Adaptation of primary schoolchildren with mental retardation under conditions of inclusion, Mir Nauki, Kul't., Obraz., 2022, V. 93, № 2, P. 55.

115. *Bogoslovskikh N.A.* Adaptation of children with health limitations during physical education to increase the success of inclusive education, Molodoi issledovatel': vyzovy i perspektivy (Young Researcher: Challenges and Prospects) (Collection of Papers Based on the Materials of the CCLXIV International Theoretical and Practical Conference), Moscow: Internauka, 2022, P. 94.

116. *Bubyakina E.V., Molukova S.R.* Adaptive physical education as a means of social adaptation of younger schoolchildren with disabilities, Global. Nauchn. Potentsial, 2022, V. 139, № 10, P. 85.

117. *Qiu Y., Xiong L.* Analysis of the clinical effect of visual electrophysiological examination combined with targeted health education nursing in children, Evid. Based Complement Alternat. Med., 2023, V. 2023, P. 3543790.

118. *Sosnovskikh O.A.* Interaction of social institutions with families of preschool children to ensure continuity with the school, Obraz. Vestn. Soznanie, 2019, V. 21, № 8, P. 4.

119. *Badulina Yu.O.* Interaction between school and family in the process of child adaptation to the school process, Vopr. Pedagog., 2019, № 4-2, P. 29.

120. *Areed W.D., Price A., Arnett K., Mengersen K.* Spatial statistical machine learning models to assess the relationship between development vulnerabilities and educational factors in children in Queensland, Australia, BMC Public Health, 2022, V. 22, № 1, P. 2232.

121. *Nazmutdinov R.A., Pryakhin E.A.* The influence of family education on the adaptation of primary schoolchildren, Vestn. Kustanaikogo Gos. Pedagog. Inst., 2017, V. 45, № 1, P. 76.

122. *Andreeva O.V.* Studying the influence of family on the educational success of primary schoolchildren, Internet-Zh. Naukoved., 2014, V. 24, № 5, P. 189.

123. *Wong M.* Voices of children, parents and teachers: how children cope with stress during school transition, Early Child. Dev. Care, 2015, V. 185, № 4, P. 658.

124. *Hostinar C.E., Sullivan R.M., Gunnar M.R.* Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development, Psychol. Bull., 2014, V. 140, № 1, P. 256.

125. *Pearson J.K., Davies P.T., Sturge-Apple M.L.* The moderating role of adrenocortical reactivity in the associations between interparental conflict, emotional reactivity, and school adjustment, Dev. Psychopathol., 2022. doi: 10.1017/S0954579422000542

126. *Yeshua M., Zohar A.H., Berger A.* Mediating roles of character traits and parenting in the relationship between maternal effortful control and children's conduct problems, Peer. J., 2023, V. 11, P. e15211.

127. *Babenkova E.A., Parkhomenko R.A.* Monitoring under the new conditions of a modern school is one of the factors for improving the quality of education, Sotsiosfera, 2014, № 2, P. 155.

128. *Abaskalova N.P., Kazin E.M., Kasatkina N.E. et al.* Health-saving technologies and life safety in educational institutions, in Zdorov'yesberegayushchaya infrastruktura v sisteme obrazovaniya (Health-Saving Infrastructure in the Education System), Moscow: Omega-L, 2014, 223 p.

129. *Aizman R.I., Lebedev A.V., Lysova N.F.* [Shkol'naya meditsina] (School Medicine), Moscow: Knorus, 2023. 294 p.

130. *Onishchenko G.G., Voinov V.B.* School medicine: relevance, problems and development prospects (a literature review), Gig. Sanit., 2023, V. 102, № 5. P. 474.

Adaptation of the Child's Body to Primary School Education

V. D. Son'kin[a], *, I. V. Ermakova[a], L. V. Makarova[a], T. M. Paranicheva[a]

[a]*Institute of Developmental Physiology RAE, Moscow, Russia*

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

The systematic review of the literature presents data on the factors of the school environment, as well as on the psychological, social and physiological aspects of the child's adaptation to learning in primary school. The criteria for successful adaptation in this aspect are academic performance, behavior and inclusion of the child in the social environment, as well as moderate shifts in physiological indicators. Modern approaches to the study of physiological reactions associated with adaptation to school are described, based primarily on the dynamics of cortisol in saliva and the variability of biological rhythms. The role of health is emphasized and data on the adaptation of children with disabilities to school are presented. The important role of the mother and intra-family relations on the nature and effectiveness of adaptation processes is shown.

Keywords: children of primary school age, adaptation to school, psychological factors of adaptation, physiological indicators of adaptation, children with disabilities.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 133–141

ОБЗОРЫ

УДК 612.17

КАРДИОМИОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

© 2024 г. Е. А. Гаврилова[1, *], С. А. Сайганов[1]

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

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

Поступила в редакцию 10.05.2023 г.
После доработки 24.07.2023 г.
Принята к публикации 11.08.2023 г.

В данном обзоре дана историческая справка о динамике представлений о патологии сердца спортсменов, индуцированной физическими нагрузками, в отечественной и зарубежной литературе. Приведены доказательства существования специфической патологии миокарда у спортсменов, которая имеет разные названия: дистрофия миокарда вследствие хронического физического перенапряжения; стрессорная кардиомиопатия у спортсменов; аритмогенная кардиомиопатия, индуцированная физическими нагрузками; кардиомиопатия Фидиппида. Однако авторы сходятся в описании клинической картины патологии сердца у спортсменов: метаболических, электрических, функциональных и морфологических изменений в миокарде под воздействием интенсивных физических нагрузок в рамках отдельной нозологической единицы и ее патогенетических механизмов.

Ключевые слова: спортсмены, физические нагрузки, сердце, кардиомиопатия, электрокардиография, нарушения ритма, фиброз миокарда.

DOI: 10.31857/S0131164624020113, **EDN:** EEYJBJ

История спортивного сердца насчитывает не один век. За это время представления о физиологическом спортивном сердце менялись неоднократно — от обязательной гипертрофии левого желудочка как признака тренированности аппарата кровообращения до отрицания гипертрофии как рационального пути адаптации сердца к гиперфункции. Дилатация камер сердца у спортсменов, тренирующих выносливость, нередко вызывает сомнения в ее физиологичности и требует дифференциальной диагностики с различными кардиологическими заболеваниями. Вызывает тревогу рост нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти у спортсменов, которая превышает таковую в популяции в 2–6 раз по данным разных стран. Однако до настоящего времени специфическая патология миокарда у спортсменов, обусловленная физическими нагрузками, официально не является общепризнанной и не включена ни в одну из известных международных классификаций кардиомиопатий.

Целью данного обзора явился анализ литературы за последние 90 лет по проблеме специфической патологии сердца спортсменов, индуцированной физическими нагрузками.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, индуцированная физическими нагрузками

В последние двадцать лет несколькими независимыми группами исследователей по всему миру получила признание новая патология – “*exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*” – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, индуцированная физическими нагрузками [1–8 и др.].

Впервые данная патология была описана бельгийским кардиологом *H. Heidbuchel et al.* в 2003 г. [1]. Авторы исследовали 46 спортсменов тренирующих выносливость (в основном в велоспорте), у которых отмечались симптомы, указывающие на нарушения сердечного ритма. Все спортсмены имели нагрузки большого объема и высокой интенсивности. Всесторонняя клиническая оценка выявила аритмии правожелудочкового происхождения, множественные нарушения на электрокардиограмме при проведении холтеровского мониторирования и визуализации сердца. Данные нарушения соответствовали критериям Целевой группы для аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКМП) в 59% и вероятной

АКМП — в 30% случаев. При этом только у одного спортсмена в семейном анамнезе имелась наследственная отягощенность по АКМП. За семь лет наблюдения у 18 из 46 спортсменов, что составило 39%, были отмечены жизнеопасные нарушения ритма, включая остановку сердца у 9 атлетов (20%). Авторы назвали данную патологию "*аритмогенная кардиомиопатия, индуцированная физическими нагрузками*".

Позже *H. Heidbuchel* и *A. La Gerche* [9] предложили патогенез новой патологии. По мнению авторов, интенсивные нагрузки на выносливость, создающие чрезмерно высокое напряжение в правом желудочке (ПЖ) со временем способны привести к проаритмогенному состоянию, напоминающему АКМП. После острых нагрузок авторы отмечали у спортсменов увеличение натрийуретического пептида и сердечного тропонина I как маркеров повреждения кардиомиоцитов, которые коррелировали с уменьшением фракции выброса правого желудочка. Авторы отметили, что поначалу такие эпизоды могут проходить бессимптомно. Однако повторяющиеся микротравмы миокарда, обуславливающие рост кардиоспецифических ферментов после интенсивных тренировок, способствуют их кумуляции. В долгосрочной перспективе это может привести к дегенеративным изменениям миокардиоцитов, дисфункции ПЖ и появлению в нем аритмогенных субстратов.

Известно, что семейная аритмогенная кардиомиопатия связана со слабостью клеточных контактов — белков, входящих в состав десмосом, которые связывают кардиомиоциты. В настоящее время показано, что аналогичный процесс происходит и у спортсменов, но проблема заключается не в десмосомном "склеивании", а в высокоинтенсивных и устойчивых гемодинамических влияниях на миокард вследствие интенсивных физических нагрузок (ФН), которые вызывают нарушения межклеточного матрикса и у спортсменов [9]. Таким образом, это происходит при отсутствии генетических аномалий, вероятно, в результате хронической травматизации миокарда за счет чрезмерной нагрузки на правый желудочек, что со временем может привести к проаритмогенному состоянию, напоминающему кардиомиопатию правого (или реже) левого желудочка (ЛЖ).

Модель развития данного заболевания была подтверждена и на лабораторных животных (крысах) при длительных интенсивных тренировках на выносливость. Было показано развитие фиброза ПЖ и повышенной индуцируемости аритмии у тренируемых крыс [10].

Так называемая "*Oslo group*" ("Группа Осло"), впервые предложила концепцию *механической дисперсии желудочков* — неоднородность по времени сокращения различных сегментов миокарда и задержка электрической активации, вызывающих медленную или отсроченную деформацию миокарда желудочков, приводящие как к функциональным, так и электрофизиологическим изменениям сердца при интенсивных нагрузках у спортсменов. Другими словами, авторы связали механическую дисперсию ПЖ при интенсивных сокращениях со злокачественными аритмиями [11].

В спортивной кардиологии и физиологии гипотеза *H. Heidbuchel et al.* [1] стала знаковой. Она поставила под сомнение существовавшее долгое время мнение о том, что желудочковые аритмии "сердца спортсмена" являются доброкачественными. В то же время после опубликования гипотезы *H. Heidbuchel et al.* [1] факт развития АКМП, вызванной физической нагрузкой, много лет оспаривался. В частности, выдвигалось предположение, что у спортсменов с генетической предрасположенностью к аритмогенной кардиомиопатии, интенсивные ФН просто ускоряли фенотипические проявления болезни. Позже были получены доказательства отсутствия мутаций в десмосомных генах у спортсменов, которые имеют фенотип АКМП [3, 12]. Выдвигались предположения, что данные патологические изменения у спортсменов — это исход бессимптомного миокардита [13].

В своем обзоре *A. La Gerche* [7] предлагает версию сочетанного влияния факторов окружающей среды (интенсивные ФН) и генетической предрасположенности, которая может быть полигенной и поэтому на современном этапе остается не выявленной. Таким образом, по мнению автора обзора, различные и, возможно, перекрывающиеся механизмы создают сходный фенотип патологии миокарда у спортсменов с АКМП.

Было показано, что дилатация ПЖ и его низко-нормальная функция (проявление экономизации аппарата кровообращения) наблюдаются как у спортсменов с правожелудочковыми аритмиями, так и у здоровых атлетов. Тем не менее, деформация свободной стенки ПЖ, выявленная при визуализации сердца спортсменов, дали в руки исследователей инструмент для дифференциации здорового спортивного сердца и АКМП, индуцированной физическими нагрузками.

J. Venlet et al. [14] сообщают об особой форме правожелудочковой тахикардии, связанной с эпикардиальным фиброзом, которая, по мнению авторов, являлась уникальной для спортсменов, тренирующих выносливость. Были описаны случаи в когорте высококвалифицированных спортсменов, тренирующих выносливость, у которых были обнаружены сложные желудочковые аритмии, связанные *с участками фиброзов левого желудочка*, затрагивающие эпикардиальные или срединные слои миокарда боковой стенки ЛЖ [13, 15]. Механическая дисперсия ЛЖ, замедленное повышение уровня

гадолиния при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца как отражение фиброзных изменений миокарда, индуцируемая дисфункция ЛЖ при визуализации с физической нагрузкой были связаны с опасными для жизни аритмиями у спортсменов [7, 13, 16].

Прогностическая значимость фиброзов миокарда у бессимптомных спортсменов и их допуск к соревнованиям во многом остаются спорными. Однако *F. Schnell et al.* [13] показали длительное наблюдение за семью бессимптомными молодыми спортсменами с изолированным субэпикардиальным фиброзом ЛЖ, преимущественно в боковой стенке. Все спортсмены раз в два года проходили комплексное обследование с целью оценки функции ЛЖ в покое и при физической нагрузке (МРТ сердца с ФН и/или эхокардиография с ФН), нагрузочный тест, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, электрофизиологическое исследование. У четырех из семи спортсменов имелась патологическая инверсия зубца *T* на электрокардиограмме, у трех — были выявлены желудочковые аритмии. В течение 3.0 ± 1.5 лет наблюдения из четырех оставшихся спортсменов у двух возникла симптомная желудочковая тахикардия, а у одного — прогрессирующая дисфункция ЛЖ. Таким образом, *F. Schnell et al.* [13] доказали, что изолированные участки субэпикардиального фиброза миокарда у бессимптомных спортсменов не являются доброкачественными. А шесть из семи наблюдаемых спортсменов, должны были быть исключены из участия в спортивных соревнованиях.

Таким образом, за последние два десятилетия понимание аритмогенной кардиомиопатии у спортсменов эволюционировало. Стало очевидно, что, хотя изменения в структуре, функции и электрофизиологии ПЖ более заметны, были описаны и аномалии левого желудочка. АКМП спортсменов стала включать бивентрикулярные формы и даже доминантные формы ЛЖ. *A. Gerche* [7] в своем обзоре предлагает заменить термин “АКМП правого желудочка, индуцированная физическими нагрузками”, на “*АКМП, индуцированная физическими нагрузками*”, чтобы лучше отразить ее различные клинические проявления.

I. Stadiotti et al. [8] в своей работе “Сердечные биомаркеры и аутоантитела у спортсменов на выносливость: потенциальное сходство с патогенетическими механизмами аритмогенной кардиомиопатии” предложили новую патогенетическую гипотезу АКМП, индуцированной физическими нагрузками — *гипотезу аутоиммунного повреждения миокарда*. Во время тренировки усиленные метаболические процессы с повышенным потреблением кислорода могут вызывать увеличение активных форм кислорода. Свободнорадикальное окисление способствует ухудшению проницаемости мембран кардиомиоцитов, ингибированию гликолиза, нарушению кальциевого обмена, что может привести к ригидности миокарда, нарушению его эластичности и дисфункции [17]. Изменения, вызванные интенсивными нагрузками на выносливость, тесно связаны с увеличением количества циркулирующих биомаркеров (тропонины, креатинкиназа МВ, натрийуретический пептид), что связано, по мнению *I. Stadiotti et al.* [8], с некрозом кардиомиоцитов и изменениями проницаемости мембран кардиомиоцитов, вызванных интенсивной ФН. Повреждение кардиомиоцитов, в свою очередь, способствует активации иммунных и воспалительных реакций. Известно, что циркулирующие аутоантитела к миокарду могут влиять на сердечную функцию, их уровни коррелируют с количеством преждевременных сокращений желудочков у пациентов с семейной АКМП [5]. У спортсменов аутоиммунное воспаление миокарда может усугубить дисфункцию, вызванную ФН [18].

Несмотря на большой материал, собранный исследователями в отношении АКМП, индуцированной физическими нагрузками, данная патология остается на сегодняшний день недостаточно признанным диагнозом, не включенным ни в одну классификацию кардиомиопатий. Патогенные маркеры часто недооцениваются в связи с развитием выраженного ремоделирования сердца спортсменов, которое составляет его фенотип в виде дилатации камер сердца. И наоборот, некоторые случаи признаются как семейный вариант АКМП, несмотря на отсутствие генетической предрасположенности. На вскрытии также нет патогномоничных признаков спортивной патологии. Расширение камер сердца (особенно ПЖ) и точечный фиброз являются как признаками АКМП спортсменов [9], так и других патологий, которые являются на сегодня установленными причинами внезапной сердечной смерти (ВСС) у спортсменов.

Исследования, сравнивающие спортсменов с выявленными генетическими мутациями АКМП и без них, часто описывали сходные клинические фенотипы. Доля лиц, испытывающих серьезные аритмические события во время наблюдения, сопоставима (28% случаев), и сообщалось, что электрокардиографические признаки схожи, включая диагностический основной критерий АКМП — эпсилон-волну, за исключением наличия патологических зубцов *Q* только у пациентов с семейной АКМП [4]. Типичной особенностью пациентов с АКМП является фиброзно-жировое замещение, тогда как у спортсменов обнаруживается только фиброз [8].

Таким образом, *H. Heidbuchel et al.* в 2003 г. [1] первыми описали синдром повреждения миокарда и жизнеопасных желудочковых аритмий

у спортсменов, тренирующих, как правило, качество выносливости и выполняющих очень большие объемы нагрузок. При этом, как подчеркивают авторы, хроническая травматизация миокарда долгое время может себя ничем не проявлять.

Спустя 20 лет после открытия *H. Heidbuchel et al.* [1] были представлены подтверждения и всестороннее обновление АКМП, индуцированной физическими нагрузками, описаны различные кардиальные фенотипы патологии и маркеры неблагоприятного исхода у спортсменов с желудочковыми аритмиями, не имеющими никакой другой видимой этиологии, кроме интенсивных ФН.

Согласно мнению *A. Gerche* [7], диагноз АКМП, индуцированной физическими нагрузками, должен рассматриваться как дифференциальный диагноз у спортсменов с тахикардией, нарушениями ритма сердца и синкопальными состояниями в анамнезе. А спортивные врачи, кардиологи и спортивные физиологи должны быть готовы к пониманию того, что интенсивная спортивная деятельность может привести к микротравмам миокарда у ряда спортсменов. Данная патология должна учитываться при разработке рекомендаций по безопасному участию во всех видах спорта.

Кардиомиопатии Фидиппида

В рамках темы настоящего обзора нельзя не упомянуть и о другой патологии, предложенной в 2012 г. *J.E. Trivax* и *P.A. Mc Cullough* [19] для описания развития множественных сердечных аномалий у спортсменов — фиброза миокарда, выраженного расширения камер сердца, гипертрофии миокарда левого желудочка, предсердных и желудочковых аритмий и ВСС, связанных с тренировкой выносливости, при исключении других нозологий — т.н. "*Phidippides cardiomyopathy*" (кардиомиопатия Фидиппида), названной по имени греческого солдата, который в 490 г. до н.э. пробежал от Марафона до Акрополя Афин 42 км 195 м, чтобы сообщить о победе греков над персами, после чего сразу упал и умер. Сегодня эту дистанцию называют марафонской, а случай с Фидиппидом считают первым случаем внезапной смерти при физических нагрузках в истории. Кардиомиопатия Фидиппида, по мнению *E. Trivax* и *P.A. Mc Cullough* [19], возникает как ответ на перенапряжение сердца при интенсивных и чрезмерных нагрузках, что сопровождается ростом в крови сердечного тропонина и натрийуретического пептида, стимуляцией резидентных макрофагов и фибробластов, развитием пятнистого фиброза миокарда с отложением коллагена. Фиброзные области в миокарде сегодня признаны независимым предиктором нарушений ритма сердца и нередко становятся субстратом для рецидивирующей желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Поначалу эти изменения протекают бессимптомно и, по мнению авторов, происходят в течение многих лет. Однако они могут осложниться появлением желудочковых аритмий и привести к ВСС. Самым важным методом для диагностики данной патологии *J.E. Trivax* и *P.A. Mc Cullough* [19] считают МРТ сердца для определения пятнистого фиброза. Авторы полагают, что в отсутствие известных нозологий кардиомиопатия Фидиппида является вероятной причиной внезапной сердечной смерти у спортсменов [19]. По мнению *K.S. Heffernan* [20] кардиомиопатия Фидиппида связана с дизадаптацией и может распространяться за пределы сердца, вовлекая в патологический процесс и сосудистую систему, и должна считаться сердечно-сосудистым заболеванием. Повторяющиеся, устойчивые повышения сердечного выброса вызывают усталостное разрушение волокон эластина, что приводит к увеличению артериальной жесткости. Это способствует повреждению эндотелия, развитию гипертрофии ЛЖ и расширению предсердий, ишемии миокарда, развитию предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца и повышению риска ВСС [20].

Может ли напряженная спортивная деятельность на выносливость повредить сердечно-сосудистую систему здоровых спортсменов?

В международном обзоре 2022 г. под названием "Может ли напряженная спортивная деятельность на выносливость повредить сердечно-сосудистую систему здоровых спортсменов?" *F. Graziano et al.* [21] приводят доказательства того, что у мужчин среднего возраста с длительной спортивной карьерой наблюдается повышенная распространенность сердечно-сосудистых нарушений, таких как блокады сердца, фибрилляция предсердий, фиброзы миокарда и кальциноз коронарных артерий в сравнении с их сверстниками — неспортсменами. При этом авторы обзора обращают внимание на тот факт, что сегодня недостаточно доказательств неблагоприятного воздействия, связанного с физической активностью, на сердце спортсменок. Однако вывод обзора вполне однозначен: "физические нагрузки могут повредить не только связки и суставы спортсменов, но и их сердце".

Дистрофия миокарда вследствие хронического физического перенапряжения

Являются ли описанные выше клинические проявления (нарушения ритма, дилатация камер сердца, нарушения реполяризации на ЭКГ, гипертрофия миокарда левого желудочка, фиброзы миокарда, сывороточные биомаркеры и кардиальные аутоантитела) у спортсменов отдельными сущностями, или проявлениями одного патологического процесса, связанного с интенсивными ФН большого объема — на этот вопрос ответила

отечественная школа спортивной кардиологии и физиологии задолго до 2003 г., а некоторые ученые — еще в начале прошлого века.

Проблемы, обсуждаемые западными учеными с 2003 г., поднимались выдающимся советским терапевтом Г.Ф. Лангом в монографии "Вопросы кардиологии" еще в 1936 г. [22]. Автор выделял физиологический и патологический варианты развития спортивного сердца. Г.Ф. Ланг [22] считал, что чрезмерные мышечные напряжения, как острые однократные, так и систематически повторяемые, могут вызывать патологические изменения в миокарде с развитием сердечной недостаточности, сердечных аритмий и даже внезапной сердечной смерти. В основе развития таких изменений, по мнению Г.Ф. Ланга [22], лежит дистрофический процесс, сущность которого заключается в нарушении метаболизма в миокарде, который был им назван "миокардиодистрофией". Данные изменения до определенной стадии обратимы, однако при длительной чрезмерной мышечной нагрузке они становятся необратимыми и проявляются некрозом мышечных волокон. Это может привести к внезапной смерти вследствие жизнеопасных нарушений ритма сердца, наступающих при резком нарушении проводимости и возбудимости на фоне значительных биохимических изменений миокарда. Если этого не происходит, то на месте некрозов мышечных волокон развивается рубцовая соединительная ткань — очаги миокардиального фиброза. При этом Г.Ф. Ланг [22] указывал на то, что в большей степени от интенсивных ФН страдает именно правый желудочек сердца. Накопленные за последние двадцать лет научные данные западных коллег, приведенные выше, полностью доказывают правомерность великих научных предвидений, высказанных гениальным советским терапевтом почти 90 лет назад.

Д.С. Саркисов [23] подчеркивал, что дистрофия миокарда складывается из двух главных компонентов — разрушения, с одной стороны, и созидания с другой, имея в виду способность трансформации дистрофии миокарда в репаративную регенерацию.

В отечественной кардиологии и физиологии для обозначения патологического спортивного сердца традиционно использовался термин "*дистрофия миокарда вследствие хронического физического перенапряжения*" (ДМФП), предложенный в 60-е гг. минувшего столетия профессором А.Г. Дембо [24] – учеником Г.Ф. Ланга. Последующими работами В.М. Пинчук и Б.Н. Фролова [25], Л.А. Бутченко, Н.Б. Журавлевой и М.С. Кушаковского [26], С.В. Хрущева и Ю.Г. Шварца [27], Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой [28], Э.В. Земцовского [29], Е.В. Линде и др. [30] и другими исследователями были раскрыты многие патофизиологические и морфологические механизмы формирования ДМФП, такие как наследственная отягощенность по ИБС и другие генетические особенности; очаги хронической инфекции; соединительнотканные дисплазии сердца; фармакологическая стимуляция; нарушения электролитного обмена, связанные с интенсивными нагрузками; некротические изменения миокарда и периваскулярные кровоизлияния, выявленные у лабораторных животных при чрезмерных ФН. Исключительно важным в 90-е гг. ввиду фиксации среди спортсменов высокого процента лиц с нарушениями ритма и проводимости сердца, стало выделение аритмической формы ДМФП [31].

Стрессорная кардиомиопатия

В 1993 г. авторитетный отечественный физиолог Ф.З. Меерсон [32] предложил термин "*стресс-индуцированная аритмическая болезнь сердца*", в том числе и для описания сердечных аритмий, индуцируемых ФН.

По мнению Э.В. Земцовского [29] подавляющее большинство случаев заболеваний миокарда у спортсменов имеет единую этиологию — нарушение адаптации сердца к физическим и эмоциональным перегрузкам, т.е. перенапряжение. С учетом теории стресса *H. Selye* [33], который в середине прошлого столетия описал "некротизирующие кардиопатии", в основе которых лежат стрессорные механизмы повреждения миокарда, в т.ч. и при мышечных нагрузках, была предложена теория стрессорного повреждения миокарда у спортсменов вследствие чрезмерных физических и соревновательных перегрузок. В 1996 г. на ее основе была предложена концепция вторичной кардиомиопатии у спортсменов – "*стрессорной кардиомиопатии*" (СКМП) [34] взамен ДМФП как болезни адаптации и варианта синдрома перетренированности с клиническими проявлениями в виде нарушений реполяризации на электрокардиограмме, нарушениями ритма, проводимости, морфологии и сократительной функции сердца, фиброзов миокарда [35]. Позже была показана мультифакториальность заболевания с эндогенными и экзогенными факторами риска: генетические и психологические факторы, нарушения эндокринной, иммунной и вегетативной регуляции, гемостаза и липидного обмена [36, 37]. В клинической картине СКМП отмечались выраженная гипертрофия миокарда и дилатация камер, нарушения ритма сердца и гемодинамики, симпатикотония, фиброзы миокарда, гиперферментемия кардиального генеза и высокий титр антител к ткани миокарда [36–40].

Место кардиомиопатии, индуцированной физическими нагрузками в классификации кардиомиопатий и МКБ

Таким образом, отечественная школа спортивной кардиологии и физиологии на десятилетия

опередила западную в интерпретации различных патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы у спортсменов. При этом в зарубежной литературе долгие годы главенствовала концепция, согласно которой в основе нарушений ритма сердца и других отклонений в виде увеличения камер сердца, гипертрофии и фиброзов миокарда лежат известные кардиологические заболевания. В случае же их отсутствия, изменения в сердце признавались доброкачественными или неопасными для спортсмена. Именно по этой причине кардиомиопатия спортсменов не включена ни в одну из классификаций кардиомиопатий, а также в XI пересмотр Международной классификации болезней. В то же время вышеописанные изменения миокарда у спортсменов соответствуют определению кардиомиопатий Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда 2008 г. — *заболевания миокарда, при которых сердечная мышца структурно и функционально изменена в отсутствии патологии коронарных артерий, артериальной гипертензии, поражений клапанного аппарата и врожденных пороков сердца*, а также фенотип-генотипической классификации 2013 г., согласно которой кардиомиопатия — *расстройство, характеризующееся морфологически и функционально измененным миокардом в отсутствие любого другого заболевания, которое само по себе достаточно, чтобы вызвать наблюдаемый фенотип.*

Отечественная спортивная кардиология и физиология и в настоящее время находится на передовых позициях в мире в части доказательств причастности к развитию кардиомиопатии у спортсменов не только интенсивных физических нагрузок, но и соревновательного и психологического стресса, а также стресса, не связанного со спортивной деятельностью [40–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, факт существования определенных метаболических, электрических, функциональных и морфологических изменений в миокарде у спортсменов под воздействием интенсивных физических и соревновательных нагрузок в рамках отдельной нозологической единицы признаны сегодня многими не только отечественными, но и зарубежными авторами. Данные многочисленных исследований, включая МРТ-диагностику, подтверждают, что подобные изменения не являются проявлением физиологического сердца атлета, известных кардиологических заболеваний и свидетельствуют о правомерности великих научных предвидений Г.Ф. Ланга начала прошлого века о существовании патологии миокарда у спортсменов, индуцированной физическими нагрузками и которая при определенных условиях может стать причиной внезапной сердечной смерти спортсменов. Через 82 года после Г. Ланга. *H. Heidbuchel* в 2018 г. [2] в своей статье “Сердце спортсмена — это проаритмогенное сердце, и что это значит для принятия клинических решений” очень образно высказался: “*Сердце спортсмена таит в себе множество структурных и функциональных изменений, которые сами по себе предрасполагают к развитию аритмии на уровне предсердий, проводящей системы и желудочков*”.

Настало время признать специфическую патологию миокарда у спортсменов как отдельную нозологическую единицу, что во многом будет способствовать ее профилактике, а также профилактике внезапной сердечной смерти спортсменов, которая с большой долей вероятности (судя по международным регистрам ВСС) является следствием именно кардиомиопатии, индуцированной физическими нагрузками.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Heidbuchel H., Hoogsteen J., Fagard R. et al.* High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification // Eur. Heart J. 2003. V. 24. № 16. P. 1473.
2. *Heidbuchel H.* The athlete’s heart is a proarrhythmic heart, and what that means for clinical decision making // Europace. 2018. V. 20. № 9. P. 1401.
3. *Sawant A.C., Bhonsale A., Riele A.S. et al.* Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations // J. Am. Heart Assoc. 2014. V. 3. № 6. P. e001471.
4. *Zaidi N., Sheikh J.K., Jongman J.K. et al.* Clinical differentiation between physiological remodeling and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in athletes with marked electrocardiographic repolarization anomalies // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. V. 65. № 25. P. 2702.
5. *Chatterjee D., Fatah M., Akdis D. et al.* An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis // Eur. Heart J. 2018. V. 39. № 44. P. 3932.
6. *Leischik R., Dworrak B., Strauss M. et al.* Exercise-induced right ventricular injury or arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM): The bright side and the dark side of the moon // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. V. 63. № 5. P. 671.
7. *La Gerche A.* Exercise-Induced Arrhythmogenic (Right Ventricular) Cardiomyopathy Is Real... if you Consider it // JACC: Cardiovasc. Imaging. 2021. V. 14. № 1. P. 159.
8. *Stadiotti I., Lippi M., Maione A.S. et al.* Cardiac Biomarkers and Autoantibodies in Endurance Athletes: Potential Similarities with Arrhythmogenic Cardi-

omyopathy Pathogenic Mechanisms // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 12. P. 6500.

9. *Heidbuchel H., La Gerche A.* The right heart in athletes. Evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2012. V. 23. № 2. P. 82.
10. *Benito B., Gay-Jordi G., Serrano-Mollar A. et al.* Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training // Circulation. 2011. V. 123. № 1. P. 13.
11. *Sarvari S.I., Haugaa K.H., Anfinsen O.G. et al.* Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction // Eur. Heart J. 2011. V. 32. № 9. P. 1089.
12. *La Gerche A., Robberecht C. Kuiperi C. et al.* Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin // Heart. 2010. V. 96. № 16. P. 1268.
13. *Schnell F., Claessen G., La Gerche A. et al.* Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? // Br. J. Sports Med. 2016. V. 50. № 2. P. 111.
14. *Venlet J., Piers S.R., Jongbloed J.D. et al.* Isolated subepicardial right ventricular outflow tract scar in athletes with ventricular tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. V. 69. № 5. P. 497.
15. *Zorzi A., Perazzolo Marra M., Rigato I. et al.* Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2016. V. 9. № 7. P. e004229.
16. *Lie O.H., Klaboe L.G., Dejgaard L.A. et al.* Cardiac phenotypes and markers of adverse outcome in elite athletes with ventricular arrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. Img. 2021. V. 14. № 1. P. 148.
17. *Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandes M.S. et al.* Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling // Circ. Res. 2018. V. 122. № 6. P. 877.
18. *Lazzerini P.E., Capecchi P.L., El-Sherif N. et al.* Emerging arrhythmic risk of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies // J. Am. Heart Assoc. 2018. V. 7. № 22. P. e010595.
19. *Trivax J.E., McCullough P.A.* Phidippides cardiomyopathy: a review and case illustration // Clin. Cardiol. 2012. V. 35. № 2. P. 69.
20. *Heffernan K.S.* How healthy were the arteries of Phidippides? // Clin. Cardiol. 2012. V. 35. № 2. P. 65.
21. *Graziano F., Juhasz V., Brunetti G.* May Strenuous Endurance Sports Activity Damage the Cardiovascular System of Healthy Athletes? A Narrative Review // J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022. V. 9. № 10. P. 347.
22. *Ланг Г.Ф.* Вопросы кардиологии. М.: Медицина, 1936. 189 с.
23. *Саркисов Д.С.* Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988. 336 с.
24. *Дембо А.Г.* О перенапряжении здорового и больного сердца // Клиническая медицина. 1966. № 11. С. 50.
25. *Пинчук В.М., Фролов Б. А.* Варианты морфологических изменений сердец белых крыс, подвергнутых физическим нагрузкам разного характера // Арх. анат., гист. и эмбриол. 1980. № 2. С. 12.
26. *Бутченко Л.А., Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б.* Дистрофия миокарда у спортсменов. М.: Медицина, 1980. 225 с.
27. *Хрущев С.В., Шварц Ю.Г.* Значение наследственности в развитии дистрофии миокарда у спортсменов // Теория и практика физ. культуры. 1988. № 8. С. 54.
28. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: “Медицина”, 1988. 252 с.
29. *Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ, 1995. 448 с.
30. *Линде Е.В., Федотова А.Г., Ахметов И.И., Астратенкова И.В.* Клинико-генетические аспекты формирования “патологического спортивного сердца” у высококвалифицированных спортсменов // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2009. Т. 4. № 3. С. 29.
31. *Дембо А.Г., Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология: руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
32. *Меерсон Ф.З.* Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца // Кардиология. 1993. Т. 33. № 4. С. 50.
33. *Selye H.* Conditioning by cortisol for the production of acute massive myocardial necroses during neuromuscular exertion // Circ. Res. 1958. V. 6. № 2. P. 168.
34. *Zemtsovsky E.V., Gavrilova E.A., Bondarev S.A.* Myocardial dystrophy (secondary cardiomyopathy) in athletes / Overtraningand overreaching in sport: Abstracts of Int. Conference. Memphis: Fogelman Executive Center the University (USA), 1996. P. 112.
35. *Земцовский Э.В., Гаврилова Е.А.* Стрессорная КМП или дистрофия миокарда физического перенапряжения? // Вестник аритмологии. 2002. № 25. С. 57.
36. *Гаврилова Е.А.* Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: дистрофия миокарда физического перенапряжения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 34 с.
37. *Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Давыдов В.В.* Антимиокардиальные антитела при стрессорной кардиомиопатии у спортсменов // Медицинская иммунология. 2002. № 2. С. 323.
38. *Бондарев С.А., Лифляндская Л.Б.* Некоторые данные о возможности оценки дистрофических изменений миокарда на фоне стрессорных воздействий методом перфузионной сцинтиграфии // Вестник аритмологии. 2000. № 15. С. 179.
39. *Бондарев С.А., Земцовский Э.В., Гаврилова Е.А.* Аритмический вариант клинического течения стрессорной кардиомиопатии // Вестник аритмологии. 2002. № 29. С. 19.

40. *Гаврилова Е.А.* Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. М.: Сов. Спорт, 2007. 200 с.

41. *Земцовский Э.В., Гаврилова Е.А.* О роли психического стресса и психологических особенностей личности спортсменов в развитии дистрофии миокарда физического перенапряжения // Вестник спортивной медицины России. 1994. № 1–2. С. 16.

42. *Бадтиева В.А., Павлов В.И., Шарыкин А.С. и др.* Синдром перетренированности как функциональное расстройство сердечно-сосудистой системы, обусловленное физическими нагрузками // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 6. С. 180.

43. *Смоленский А.В., Михайлова А.В., Беличенко О.И.* К вопросу о перенапряжении сердечно-сосудистой системы // Терапевт. 2019. № 3. С. 32.

44. *Гаврилова Е.А.* Сердце спортсмена. Актуальные проблемы спортивной кардиологии: монография. М.: Спорт, 2022. 432 с.

REFERENCES

1. *Heidbuchel H., Hoogsteen J., Fagard R., et al.* High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias: role of an electrophysiologic study in risk stratification, *Eur. Heart J.*, 2003, V. 24, № 16, P. 1473.

2. *Heidbuchel H.* The athlete's heart is a proarrhythmic heart, and what that means for clinical decision making, *Europace*, 2018, V. 20, № 9, P. 1401.

3. *Sawant A.C., Bhonsale A., Riele A.S., et al.* Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations, *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, V. 3, № 6, e001471.

4. *Zaidi N., Sheikh J.K., Jongman J.K., et al.* Clinical differentiation between physiological remodeling and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in athletes with marked electrocardiographic repolarization anomalies, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, V. 65, № 25, P. 2702.

5. *Chatterjee D., Fatah M., Akdis D., et al.* An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis, *Eur. Heart J.*, 2018, V. 39, № 44, P. 3932.

6. *Leischik R., Dworrak B., Strauss M., et al.* Exerciseinduced right ventricular injury or arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM): the bright side and the dark side of the moon, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2020, V. 63, № 5, P. 671.

7. *La Gerche A.* Exercise-induced arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy is real... if you consider it, *JACC: Cardiovasc. Imaging*, 2021, V. 14, № 1, P. 159.

8. *Stadiotti I., Lippi M., Maione A.S., et al.* Cardiac biomarkers and autoantibodies in endurance athletes: potential similarities with arrhythmogenic cardiomyopathy pathogenic mechanisms, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, V. 22, № 12, P. 6500.

9. *Heidbuchel H. and La Gerche A.* The right heart in athletes: evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *Herzschrittmacherther. Elektrophysiol.*, 2012, V. 23, № 2, P. 82.

10. *Benito B., Gay-Jordi G., Serrano-Mollar A., et al.* Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training, *Circulation*, 2011, V. 123, № 1, P. 13.

11. *Sarvari S.I., Haugaa K.H., Anfinsen O.G., et al.* Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction, *Eur. Heart J.*, 2011, V. 32, № 9, P. 1089.

12. *La Gerche A., Robberecht C., Kuiperi C., et al.* Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin, *Heart*, 2010, V. 96, № 16, P. 1268.

13. *Schnell F., Claessen G., La Gerche A., et al.* Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? *Br. J. Sports Med.*, 2016, V. 50, № 2, P. 111.

14. *Venlet J., Piers S.R., Jongbloed J.D., et al.* Isolated subepicardial right ventricular outflow tract scar in athletes with ventricular tachycardia, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, V. 69, № 5, P. 497.

15. *Zorzi A., Perazzolo Marra M., Rigato I., et al.* Nonischemic left ventricular scar as a substrate of lifethreatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes, *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2016, V. 9, № 7, P. e004229.

16. *Lie O.H., Klaboe L.G., Dejgaard L.A., et al.* Cardiac phenotypes and markers of adverse outcome in elite athletes with ventricular arrhythmias, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2021, V. 14, № 1, P. 148.

17. *Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandes M.S., et al.* Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling, *Circ. Res.*, 2018, V. 122, № 6, P. 877.

18. *Lazzerini P.E., Capecchi P.L., El-Sherif N., et al.* Emerging arrhythmic risk of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies, *J. Am. Heart Assoc.*, 2018, V. 7, № 22, P. e010595.

19. *Trivax J.E. and McCullough P.A.* Phidippides cardiomyopathy: a review and case illustration, *Clin. Cardiol.*, 2012, V. 35, № 2, P. 69.

20. *Heffernan K.S.* How healthy were the arteries of Phidippides? *Clin. Cardiol.*, 2012, V. 35, № 2, P. 65.

21. *Graziano F., Juhasz V., and Brunetti G.* May strenuous endurance sports activity damage the cardiovascular system of healthy athletes? A narrative review, *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 2022, V. 9, № 10. P. 347.

22. *Lang G.F.* [Voprosy kardiologii] (Problems in Cardiology), Moscow: Meditsina, 1936. 189 p.

23. *Sarkisov D.S.* [Ocherki istorii obshchei patologii] (Essays on the History of General Pathology), Moscow: Meditsina, 1988. 336 p.

24. *Dembo A.G.* The overstrain of a healthy and sick heart, *Klin. Med.*, 1966, № 11, P. 50.

25. *Pinchuk V.M. and Frolov B A.* Variants of morphological changes in the hearts of white rats during adaptation to different types of physical exertions, Arkh. Anat. Gistol. Embriol., 1980, № 2, P. 12.

26. *Butchenko L.A., Kushakovskii M.S., and Zhuravleva N.B.* [Distrofiya miokarda u sportsmenov] (Myocardial dystrophy in athletes), Moscow: Meditsina, 1980. 225 p.
27. *Khrushchev S.V., Shvarts Yu.G.* The importance of heredity in the development of myocardial dystrophy in athletes, *Teor. Prakt. Fiz. Kul't.*, 1988, № 8, P. 54.
28. *Meerson F.Z. and Pshennikova M.G.* [Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam] (Adaptation to Stressful Situations and Physical Exertions), Moscow: Meditsina, 1988. 252 p.
29. *Zemtsovskii E.V.* [Sportivnaya kardiologiya] (Sports Cardiology), St. Petersburg: Gippokrat, 1995. 448 p.
30. *Linde E.V., Fedotova A.G., Akhmetov I.I., and Astratenkova I.V.* Clinical and genetic aspects of the "pathological sports heart" formation in highly qualified athletes, *Pedagog.-Psikhol. Med.-Biol. Probl. Fiz. Kul't. Sporta*, 2009, V. 4, № 3, P. 29.
31. *Dembo A.G. and Zemtsovskii E.V.* [Sportivnaya kardiologiya: rukovodstvo dlya vrachei] (Sports Cardiology: Guidelines for Physicians), Leningrad: Meditsina, 1989. 464 p.
32. *Meerson F.Z.* Primary stress-induced myocardial damage and cardial arrhythmia, Kardiologiya, 1993, V. 33, № 4, P. 50.
33. *Selye H.* Conditioning by cortisol for the production of acute massive myocardial necroses during neuromuscular exertion, Circ. Res., 1958, V. 6, № 2, P. 168.
34. *Zemtsovsky E.V., Gavrilova E.A., and Bondarev S.A.* Myocardial dystrophy (secondary cardiomyopathy) in athletes, Overtraning and Overreaching in Sport (Abstracts of Int. Conf.), Memphis: Fogelman Executive Center the University, 1996, P. 112.
35. *Zemtsovsky E.V. and Gavrilova E.A.* Stress cardiomyopathy or myocardial dystrophy due to physical overstrain? Vestn. Aritmol., 2002, № 25, P. 57.
36. *Gavrilova E.A.* Athlete's stress cardiomyopathy: myocardial dystrophy due to physical overstrain, Extended Abstract of Doctoral Dissertation, St. Petersburg, 2001, P. 34.
37. *Gavrilova E.A., Churganov O.A., and Davydov V.V.* Antimyocardial antibodies for stress cardiomyopathy in athletes, Med. Immunol., 2002, № 2, P. 323.
38. *Bondarev S.A. and Liflyandskaya L.B.* Some data on the possibility of assessing dystrophic changes in the myocardium against the background of stressors using perfusion scintigraphy, Vestn. Aritmol., 2000, № 15, P. 179.
39. *Bondarev S.A., Zemtsovsky E.V., and Gavrilova E.A.* Arrhythmic variant of the clinical course of myocardial dystrophy, Vestn. Aritmol., 2002. № 29, P. 19.
40. *Gavrilova E.A.* [Sportivnoye serdtse: stressornaya kardiomiopatiya] (Athlete's Heart: Stress Cardiomyopathy), Moscow: Sovetskii Sport, 2007. 200 p.
41. *Zemtsovsky E.V., Gavrilova E.A.* On the role of mental stress and personal psychological characteristics of athletes in the development of myocardial dystrophy from physical overstrain, Vestn. Sport. Med. Ross., 1994, № 1–2, P. 16.
42. *Badtieva V.A., Pavlov V.I., Sharykin A.S., et al.* An overtraining syndrome as functional cardiovascular disease caused by physical exertion, Ross. Kardiol. Zh., 2018, V. 23, № 6, P. 180.
43. *Smolenskii A.V., Mikhailova A.V., and Belichenko O.I.* On the issue of the cardiovascular system overstrain, Terapevt, 2019, № 3, P. 32.
44. *Gavrilova E.A.* [Serdtse sportsmena: aktual'nyye problemy sportivnoy kardiologii: monografiya] (The Athlete's Heart: Current Issues in Sports Cardiology: a Monograph), Moscow: Sport, 2022. 432 p.

Exercise-Induced Cardiomyopathy. New Foreign and Old Domestic Representations

E. A. Gavrilova[a], *, S. A. Saiganov[a]

[a] *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia*

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

The review provides a historical background on the dynamics of representations about the pathology of the heart of athletes induced by intense physical activity in the domestic and the foreign literature. Evidence of the existence of a specific pathology of the myocardium in athletes, which has different names: myocardial dystrophy due to chronic physical overstrain, stress cardiomyopathy in athletes, exercise-induced arrhythmogenic cardiomyopathy, Phidippides cardiomyopathy. However, the authors agree in describing the clinical picture of heart pathology in athletes: metabolic, electrical, functional and morphological changes in the myocardium under the influence of intense physical activity within a separate nosological unit and its pathogenetic mechanisms.

Keywords: athletes, physical activity, heart, cardiomyopathy, electrocardiography, arrhythmias, myocardial fibrosis.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2024, том 50, № 2, с. 142–152

ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.454

НЕЙРОТРОФИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ

© 2024 г. А. Л. Ясенявская[1, *], А. А. Цибизова[1], М. А. Самотруева[1]

[1]ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Астрахань, Россия

**E-mail: yasen_9@mail.ru*

Поступила в редакцию 30.03.2023 г.
После доработки 30.08.2023 г.
Принята к публикации 13.09.2023 г.

В настоящее время депрессия является широко распространенным психическим расстройством в современном обществе и связана со значительными нарушениями качества жизни пациентов. В обзоре рассмотрены основные представители нейротрофических факторов, относящихся к различным семействам, в частности фактора роста нервов, трансформирующего ростового фактора бета, нейрокинов, а также ненейрональные факторы. Нейротрофины, являясь крупными полипептидами, играют интегративную роль, выполняя сигнальную миссию посредников в большом спектре физиологических процессов. На данный момент проведено большое количество исследований с целью понимания взаимодействия между факторами различной направленности, в том числе биологическими, психологическими и экологическими, определяющими этиопатогенез данной патологии. На основании полученных данных одной из основных гипотез развития депрессии рассматривается нейротрофическая, наиболее полно объясняющая возникающие патогенетические изменения. Согласно данной гипотезе ведущую роль в этиологии депрессии играют нейротрофические факторы, обеспечивающие поддержание нормального нейрон-глиального взаимодействия, процессы нейрогенеза, ангиогенеза, синаптической пластичности. Нейротрофины обладают высокой физиологической активностью, обусловленной наличием нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и регуляторной способностью к экспрессии других сигнальных молекул, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, проявляя трофические, противовоспалительные, ростовые, медиаторные и эффекторные свойства. На сегодняшний день механизмы возникновения депрессии, несмотря на широкую распространенность данной патологии, остаются в значительной степени неясными, сдерживая направленный поиск мишеней для разработки эффективных средств терапии. Выявленные нарушения нейротрофических факторов при депрессии делают целесообразным рассмотрение нейротрофинов в качестве терапевтических агентов при мультитаргетном подходе к лечению депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессия, нейродегенеративные изменения, нейротрофины, нейротрофическая теория.

DOI: 10.31857/S0131164624020121, **EDN:** EEVEHX

Депрессия является широко распространенным психическим расстройством в современном обществе и связана со значительными нарушениями качества жизни пациентов. Было проведено множество исследований с целью понимания взаимодействия между факторами различной направленности, в том числе биологическими, психологическими и экологическими, определяющими этиопатогенетическую роль данной патологии [1–4].

В настоящем обзоре проведен анализ литературных данных отечественных и зарубежных источников в базах *PubMed*, *NCBI*, *e-library*, *Europe PMC*, *Cyberleninka*.

В качестве триггера нейробиологических механизмов развития депрессии рассматривается воздействие различных факторов, в частности стресс-факторов, приводящих к снижению нейротрофической поддержки, способствуя активации апоптоза нейронов, нарушению функции глии и нейроглиальных взаимоотношений, аномалиям в лимбических структурах (префронтальная кора, полосатое тело, миндалина, гиппокамп и др.) и их связях, составляющих основу формирования депрессии [5–7].

Нейротрофическая гипотеза

В настоящее время одной из основных гипотез развития депрессии рассматривается нейротрофическая, в рамках которой моноаминовые теории (серотониновая, норадреналиновая)

являются дополнительными. Согласно данной гипотезе ведущую роль в этиологии депрессии играют нейротрофические факторы, обеспечивающие поддержание нормального нейрон-глиального взаимодействия, процессы нейрогенеза, ангиогенеза, синаптической пластичности [8, 9]. Современное представление о нейротрофинах определяет их как семейство крупных полипептидов, которые играют интегративную роль, выполняя сигнальную миссию посредников в большом спектре физиологических процессов. Данные полипетидные молекулы имеют важное значение для организации нейропластичности синапсов и нервной системы в целом, как основного компонента адаптивной функции [10]. Нейротрофические факторы могут влиять на синаптическую передачу, модулировать активность различных типов нейронов или влиять на формирование памяти [11]. Установлено, что нейротрофины участвуют в защите клеток нервной системы от последствий окислительного стресса и избыточного апоптоза нейронов. Предполагается, что снижение уровня нейротрофических факторов может быть главной причиной нейродегенеративных изменений, главным образом, атрофии дендритов и шипиков [12, 13].

К нейротрофическим факторам относят суперсемейства фактора роста нервов (NGF), трансформирующего ростового фактора бета (TGF-β) и нейрокинов, а также ненейрональные факторы (рис. 1) [14, 15].

Роль нейротрофических факторов суперсемейства NGF в развитии депрессии

Ключевая роль в процессах нейропластичности и формировании когнитивных и поведенческих реакций принадлежит фактору роста нервов (NGF). Концентрация данного фактора существенно снижается в условиях депрессии [16]. В экспериментальных исследованиях установлено, что введение NGF в область гиппокампа приводит к значительному улучшению когнитивных функций, что позволяет рассматривать данный фактор в качестве терапевтического агента. Доказана нейроцитопротекторная функция NGF в условиях нейропатий сахарного диабета и метаболического синдрома [17–19].

В качестве маркера развития депрессивного расстройства интерес представляет нейротрофический фактор мозга (BDNF). BDNF способствует росту и функционированию моноаминсодержащих нейронов в мозге. BDNF синтезируется зрелыми нейронами и глиальными клетками как пробелок (pro-BDNF) в гиппокампе и гипоталамусе. Считается, что дисбаланс про-BDNF и зрелого BDNF может вызвать дегенерацию нейронов и поведенческие нарушения [20, 21]. Установлено, что снижение его уровня наблюдается при депрессии, и ее лечение способствует восстановлению уровня данного фактора. Препараты, избирательно стимулирующие выработку BDNF, могут представлять собой новое поколение антидепрессантов [22–24].

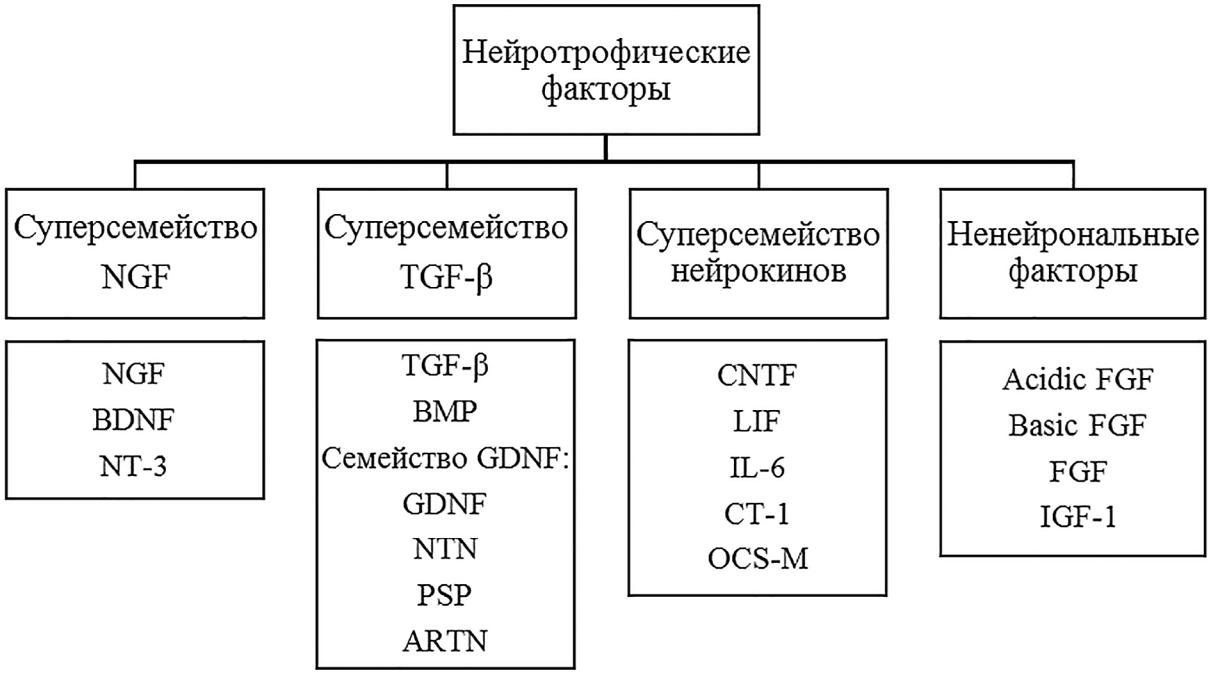


Рис. 1. Классификация нейротрофических факторов.

Нейротрофины (NT) также влияют на нейрогенез и пластичность гиппокампа, тем самым способствуя нивелированию вызванных стрессом клеточного и поведенческого дефицита. В посмертных исследованиях пациентов с леченным депрессивным расстройством было обнаружено значительное повышение NT в теменной, височной и затылочной коре, таламусе и хвостатом ядре. Установлена роль нейротрофина-3 (NT-3) в дифференциации нейронных клеток-предшественников, а также обеспечении потенциальной связи между нейрогенезом и пространственной памятью. NT-3 играет роль в нейробиологических процессах, связанных с расстройствами настроения, и рассматривается в качестве потенциальной фармакологической мишени для лечения расстройств настроения из-за его воздействия на моноаминовые нейротрансмиттеры, регуляцию синаптической пластичности и нейрогенеза, усиления передачи сигналов BDNF и функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [25, 26]. В результате многих экспериментов было установлено, что уровень NT-3 значительно повышается при наличии депрессивных расстройств [27, 28].

Роль нейротрофических факторов суперсемейства TGF-β в развитии депрессии

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) был обнаружен в нейрональных прогениторных клетках, дифференцирующихся нейронах и зрелых нейронных клетках. TGF-β также играет значимую роль в различных нейрогенных процессах, включая формирование и удлинение аксонов, рост нейритов и инициирование миграции нейронов [29]. Учитывая разнообразные роли TGF-β и его функцию в нервной системе, становится ясно, что TGF-β сигнализация также вовлечена в процессы нейропластичности и нейропротекции и, тем самым, связана с развитием аффективных расстройств и проявлением депрессивных и тревожных расстройств [30, 31].

Костные морфогенетические белки (BMP) представляют собой семейство факторов роста, впервые обнаруженных в кости, а также экспрессируются в мозге, где они участвуют в процессах дифференцировки и морфогенеза нейронов и глии. Установлено, что BMP оказывает нейротрофическое и нейропротекторное действие на зрелые катехоламинергические нейроны [32]. В исследованиях доказано, что BMP-7 индуцирует дендритный рост норадренергических нейронов и защищает их от гидроксидофамин-индуцированной нейротоксичности. Установлено, что передача сигналов BMP в гиппокампе регулирует депрессивное поведение и снижение передачи сигналов BMP и может реализовывать эффекты антидепрессантов, что определяет данный белок как новую потенциальную мишень для лечения депрессии [33, 34].

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) рассматривается учеными как один из важнейших факторов, способствующих развитию, дифференцировке и защите нейронов центральной нервной системы (ЦНС) и играет важную роль в различных нервно-психических расстройствах. Описано участие GDNF в механизме депрессии, антидепрессантов и стабилизаторов настроения, а также его взаимосвязь с нейротрансмиттерами мозга, играющими ключевую роль в патогенезе депрессии [35]. Установлено, что у пациентов с депрессией отмечается значительное снижение уровня GDNF, играющего важную роль в нейропротекции [36, 37]. Введение GDNF, с одной стороны, приводит к торможению патологических изменений в дофаминовых нейронах, а с другой, восстанавливает синтез дофамина и его секрецию, возвращая нейроны в нормальное функциональное состояние [38].

Много общих биологических свойств с GDNF имеет нейротрофический фактор нейртурин (NTN), а именно способность поддерживать выживание нейронов симпатического отдела нервной системы, дорсального корневого и узелкового ганглия, а также кишечных нейронов [39].

Относительно недавно был идентифицирован новый нейротрофический фактор — персефин (PSP), который идентичен GDNF и NTN. Установлено, что PSP способствует выживанию дофаминергических нейронов вентрального среднего мозга и предотвращает их дегенерацию после обработки 6-гидроксидопамином, а также поддерживает выживание двигательных нейронов. Однако, в отличие от GDNF и NTN, PSP, не оказывает влияния на периферические нейроны [18].

Еще одним представителем нейротрофинов семейства TGF-β является артенин (ARTN). Установлено, что данный нейротрофин высоко экспрессируется в гипофизе, в базальных ганглиях и таламусе, в ганглиях задних спинальных корешков и шванновских клетках. В эксперименте доказано, что ARTN поддерживает выживание дофаминергических нейронов среднего мозга и действует как фактор выживания нейронов [40, 41].

Роль нейротрофических факторов суперсемейства нейрокинов в развитии депрессии

Установлена роль нейрокинов в процессах нейрогенеза и нейропластичности. К семейству нейрокинов относятся цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), ингибирующий фактор лейкемии (LIF), интерлейкин-6 (IL-6), кардиотрофин-1 (CT-1) и онкостатин-M (OCS-M). Все представители семейства относятся к цитокинам и регулируют несколько свойств клеток нервной

системы, в том числе дифференцировку и развитие нейронов и глиальных клеток. CNTF синтезируется астроцитами и является основным фактором из семейства нейрокинов, действующим на функциональную активность ЦНС. Цилиарный фактор рассматривается как аутокринный и паракринный сигнал активации и гипертрофии астроцитов в ответ на травматическое повреждение ЦНС. Доказано, что CNTF вовлечен в процессы пролиферации и дифференциации развивающихся нейронов, а также глиальных клеток. Кроме того, он действует на различные зрелые периферические и центральные нейроны, предотвращая вызванную травмой гибель клеток и дегенерацию. Экспериментальные исследования показали, что эндогенный CNTF может модулировать исследовательское поведение, беспокойство, депрессивно-подобное и аффективное поведение [42–44].

Установлено, что белок LIF усиливает дифференцировку олигодендроцитов, синтез белков миелина и способствует развитию адаптации к стрессу [45]. В свою очередь, демиелинизация способствует развитию нарушений синаптической пластичности, и как следствие, формированию депрессивно-подобного поведения [46]. В ряде исследований доказано, что эндогенная передача сигналов рецептора LIF защищает олигодендроциты и усиливает ремиелинизацию, а экзогенный LIF обладает терапевтическим потенциалом в ограничении последствий повреждения олигодендроцитов [47, 48].

Установлено, что у пациентов с депрессивным расстройством наблюдаются высокие уровни воспалительных цитокинов, включая IL-6 [49]. цитокины как про-, так и противовоспалительные продуцируются не только клетками иммунной системы, но и микроглией, астроцитами и нейронами головного мозга. Периферически продуцируемые цитокины могут оказывать влияние на воспалительные процессы в головном мозге, проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на мозг через гуморальный, нервный и клеточный пути. Повышенный уровень IL-6 может влиять на нейрогенез и нейронную пластичность [49]. Доказано, что цитокины способствуют развитию депрессии посредством влияния на базальные ганглии, участвующие в двигательной активности и мотивации, дорсальную переднюю поясную кору, играющую центральную роль в генерации тревоги. Кроме того, установлена взаимосвязь высокого уровня экспрессии IL-6 с нейропатологическими проявлениями, включая нейродегенерацию [50, 51].

Было показано, что кардиотрофин-1 (CT-1) оказывает широкий спектр различных эффектов не только на сердечные, но и несердечные клетки, включая способность стимулировать выживание нейронов [52]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что CT-1 оказывает протективное влияние на развивающийся мозг крысы в условиях очаговой церебральной ишемии и предотвращает гибель корковых нейронов, однако защитные механизмы, предотвращающие гибель нейронов, не установлены [53, 54]. Также известно, что CT-1 действует как нейрорегуляторный цитокин, предотвращая повреждение нейронов, предположительно, посредством ингибирования каспаз-зависимого пути апоптоза [55].

Еще одним представителем суперсемейства нейрокинов является OCS-M. В ходе экспериментов показано, что данный нейрокин играет важную роль в функциональной активности нервных клеток-предшественников, основное количество которых расположено в субвентрикулярной зоне, гиппокампе и обонятельной луковице в мозге взрослых млекопитающих. В ЦНС основными клеточными источниками OSM являются астроциты, нейроны, микроглия и инфильтрирующие иммунные клетки. В большинстве научных публикаций сообщается о прямом нейропротекторном действии OCS-M на уровень миелинизации, что обеспечивает передачу сигнала и защиту аксонов [56, 57].

Роль нейротрофических ненейрональных факторов в развитии депрессии

Прогностическая роль для оценки развития эмоциональных и когнитивных нарушений при депрессии отводится инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1) [58]. Снижение экспрессии IGF-1 и фосфорилирование IGF-1R было выявлено в гиппокампе, лобной коре и обонятельной луковице у стрессированных лабораторных животных, которые демонстрировали поведение, характерное для депрессивно-подобного поведения [59]. Введение антидепрессантов корректировало большинство изменений в системе IGF-1 обонятельной луковицы. Установлено, что IGF-1 подавляет воспалительные процессы путем подавления экспрессии маркеров воспаления (IFN-γ, IL-1b, TNF-α) и усиления продукции противовоспалительных агентов (IL-4 и IL-10) и BDNF [60, 61].

В настоящее время среди двадцати двух идентифицированных факторов роста фибробластов (FGFs) было обнаружено, что FGF2, FGF9, FGF21 и FGF22 связаны с депрессией [62]. FGF2, широко экспрессируемый в ЦНС, является одним из основных нейротрофических факторов. FGF2 может регулировать нейрогенез гиппокампа, синаптическое образование и рост и, таким образом, влиять на обучение, память, долгосрочное потенциирование и реакцию на травму. Проведенные эксперименты показали, что у крыс в условиях формирования депрессивноподобного состояния снижена экспрессия мРНК FGF2. Установлено, что введение антидепрессантов приводит к повы-

шению уровня FGF2 в префронтальной коре крыс [63]. Одним из основных механизмов повышения антидепрессантами уровня FGF2 является внеклеточный сигнально-регулируемый киназный (ERK)-зависимый сигнальный путь раннего ответа роста 1 (EGR1) в астроцитах. Ряд исследований на животных показал, что микроинъекция FGF2 в боковой желудочек депрессивных крыс оказывает антидепрессивное действие [64–66].

FGF9, экспрессируемый нейронами в коре головного мозга, гиппокампе, таламусе, мозжечке и спинном мозге, способствует выживанию клеток и ингибированию дифференцировки астроцитов. При этом следует отметить, что введение экзогенного белка FGF9 увеличивало тревожное и депрессивное поведение. Установлено, что длительное введение FGF2 и FGF9 оказывает противоположный эффект, т.е. FGF2 снижает тревожное и депрессивное поведение, в то время как FGF9 увеличивает тревожное и депрессивное поведение. Эти исследования на животных показывают, что FGF9 играет анксиогенную и продепрессантную роль в мозге грызунов [67, 68].

FGF21, наряду с регулирующей способностью метаболизма глюкозы и липидов, обладает сильным нейропротекторным эффектом и действует как медиатор некоторых стабилизаторов настроения. В недавнем исследовании было обнаружено, что чем ниже уровень FGF21, тем тяжелее протекала депрессия [64, 69]. Было установлено, что фактор роста FGF22 связан с возникновением эпилепсии, рака, депрессии и других заболеваний. Экспериментальные данные подтвердили, что FGF22 участвует в формировании возбуждающих синапсов в нейронах гиппокампа [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание вышеописанное, можно сделать заключение, что нейротрофины обладают высокой физиологической активностью, обусловленной наличием нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и регуляторной способностью к экспрессии других сигнальных молекул, а также способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, проявляя трофические, противовоспалительные, ростовые, медиаторные и эффекторные свойства.

В соответствии с нейротрофической гипотезой депрессии, важнейшую роль в патогенезе депрессивных расстройств играют нарушения механизмов поддержания нейрональной пластичности, регулируемой нейротрофическими факторами, в частности BDNF. Следует отметить, что количество и функция нейротрофических факторов изменяется под влиянием глюкокортикоидов посредством активации сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ, и контролирующих транскрипцию генов, пролиферацию клеток, апоптоз и др. (MAPK/ERK), продукцию цитокинов, а также активность серотонинергической системы мозга. Во всех случаях прямые или опосредованные влияния на транскрипцию нейротрофических факторов, в частности BDNF, связаны с торможением фосфорилирования транскрипционного фактора CREB (cAMP-related element binding protein). Вместе с недостаточной нейротрофической функцией факторов роста отмечаются нарушения всех компонентов нейрогенеза (пролиферация, миграция, дифференцировка и выживание клеток). Дефицит нейротрофических факторов и нарушения со стороны нейрогенеза способствуют апоптозу, пластическим перестройкам в виде снижения выраженности шипикового аппарата, длины ветвления и выраженности дендритного дерева и уменьшения объема контролирующих структур, в частности гиппокампа [71].

Большое значение изучению механизмов развития депрессии в последнее время уделяется в связи с необходимостью разработок антидепрессивных лекарственных средств. Следует отметить, что большинство пациентов невосприимчивы к доступным терапевтическим препаратам, которые в основном действуют за счет повышения уровней моноаминов, серотонина и норадреналина в синаптической щели. Даже в тех случаях, когда антидепрессанты эффективны, обычно наблюдается задержка в несколько недель между началом лечения и исчезновением клинических симптомов. Кроме того, у многих из этих пациентов, у которых наблюдается ремиссия при терапии антидепрессантами, наблюдается рецидив депрессии после прекращения лечения. Все это определяют исследования, направленные на другие молекулярные мишени, помимо моноаминов, лежащих в основе депрессии. Как базовые, так и клинические данные указывают на то, что депрессия связана с несколькими структурными и нейрохимическими изменениями, при которых изменяются уровни нейротрофинов. Есть предположения, что антидепрессанты, а также другие терапевтические стратегии, способствуют восстановлению уровня нейротрофических факторов, предотвращая атрофию нейронов, обнаруживаемую в лимбических структурах у пациентов с депрессией и в поведенческих парадигмах при депрессии, которые регулируют настроение и когнитивные способности. Более того, хроническое лечение антидепрессантами усиливает нейрогенез гиппокампа у взрослых, что подтверждает идею о том, что это событие лежит в основе эффектов антидепрессантов.

На сегодняшний день механизмы возникновения депрессии, несмотря на широкую распространенность данной патологии, остаются в значительной степени неясными, сдерживая направленный поиск мишеней для разработки

эффективных средств терапии. Решение проблемы осложняется множественностью путей, вовлекаемых как в индукцию патологических состояний, так и в противодействие этой индукции, маскируя в итоге реальный вклад отдельной системы или конкретного фактора в патофизиологию заболевания. Выявленные нарушения нейротрофических факторов при депрессии делают целесообразным рассмотрение нейротрофинов как в качестве биомишеней, так и терапевтических агентов при лечении депрессивных расстройств.

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

Вклад авторов в публикацию. А.Л. Ясенявская — сбор данных, написание текста, аналитическая обработка, подготовка черновика рукописи; А.А. Цибизова — сбор данных, оценка, обоснование, подготовка черновика рукописи; М.А. Самотруева — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McCarron R.M., Shapiro B., Rawles J., Luo J.* Depression // Ann. Intern. Med. 2021. V. 174. № 5. P. ITC65.
2. *Malhi G.S., Mann J.J.* Depression // Lancet. 2018. V. 392. № 10161. P. 2299.
3. *Левин О.С., Васенина Е.Е.* Депрессия и снижение когнитивных функций у пожилых людей: причины и последствия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 7. С. 87.
4. *Park C., Rosenblat J.D., Brietzke E. et al.* Stress, epigenetics and depression: A systematic review // Neurosci. Biobehav. Rev. 2019. V. 102. P. 139.
5. *Prévot T., Sibille E.* Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders // Mol. Psychiatry. 2021. V. 26. № 1. P. 151.
6. *Dudek K.A., Dion-Albert L., Lebel M. et al.* Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020. V. 117. № 6. P. 3326.
7. *Uiterwijk D., Stargatt R., Humphrey S. et al.* The Relationship Between Cognitive Functioning and Symptoms of Depression, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder in Adults with a Traumatic Brain Injury: a Meta-Analysis // Neuropsychol. Rev. 2022. V. 32. № 4. P. 758.
8. *Jaggar M., Fanibunda S.E., Ghosh S. et al.* The Neurotrophic Hypothesis of Depression Revisited: New Insights and Therapeutic Implications / Neurobiology of depression. Academic Press, 2019. P. 43.
9. *Levy M.J.F., Boulle F., Steinbusch H.W. et al.* Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression // Psychopharmacology (Berl). 2018. V. 235. № 8. P. 2195.
10. *Sahay A., Kale A., Joshi S.* Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development // Neuropeptides. 2020. V. 83. P. 102075.
11. *Rowland T., Perry B.I., Upthegrove R. et al.* Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses // Br. J. Psychiatry. 2018. V. 213. № 3. P. 514.
12. *Duman R.S., Li N.* A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2012. V. 367. № 1601. P. 2475.
13. *Yang T., Nie Z., Shu H. et al.* The role of BDNF on neural plasticity in depression // Front. Cell. Neurosci. 2020. V. 14. P. 82.
14. *Levy Y.S., Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D.* Therapeutic potential of neurotrophic factors in neurodegenerative diseases // BioDrugs. 2005. V. 19. № 2. P. 97.
15. *Sahay A., Kale A., Joshi S.* The role of neurotrophins in pregnancy and brain development of offspring // Neuropeptides. 2020. V. 83. P. 102075.
16. *Xue Y., Liang H., Yang R. et al.* The role of pro-and mature neurotrophins in the depression // Behav. Brain Research. 2021. V. 404. P. 113162.
17. *Mondal A.C., Fatima M.* Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment // Int. J. Neurosci. 2019. V. 129. № 3. P. 283.
18. *Sharma B.* Neurochemical signaling in depression: the effect of targeted pharmaceuticals // Modern Drug Therapy. 2023. V. 18. № 1. P. 2.
19. *Shi Y., Luan D., Song R., Zhang Z.* Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis // Eur. Neuropsychopharmacol. 2020. V. 41. P. 40.
20. *Koo J.W., Chaudhury D., Han M.H., Nestler E.J.* Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression // Biol. Psychiatry. 2019. V. 86. № 10. P. 738.
21. *Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V.* Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 53. № 1. P. 126.
22. *Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F.* Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 20. P. 7777.
23. *Arosio B., Guerini F.R., Voshaar R.C.O., Aprahamian I.* Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective? // Front. Behave. Neurosci. 2021. V. 15. P. 626906.

24. *Rana T., Behl T., Sehgal A. et al.* Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression // J. Mol. Neurosci. 2021. V. 71. № 10. P. 2008.

25. *De Miranda A.S., De Barros J.L.V.M., Teixeira A.L.* Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? // Expert Opin. Ther. Targets. 2020. V. 24. № 12. P. 1225.

26. *Wysokiński A.* Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia // Nord. J. Psychiatry. 2016. V. 70. № 4. P. 267.

27. *Arabska J., Łucka A., Strzelecki D., Wysokiński A.* In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present // Neurosci. Lett. 2018. V. 684. P. 152.

28. *Valvassori S.S., Mariot E., Varela R.B. et al.* The role of neurotrophic factors in manic-, anxious-and depressive-like behaviors induced by amphetamine sensitization: Implications to the animal model of bipolar disorder // J. Affect. Disord. 2019. V. 245. P. 1106.

29. *Zhang K., Yang C., Chang L. et al.* Essential role of microglial transforming growth factor-β1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF-β1 // Transl. Psychiatry. 2020. V. 10. № 1. P. 32.

30. *Mitra S., Werner C., Dietz D.M.* Neuroadaptations and TGF-β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders // Mol. Psychiatry. 2022. V. 27. № 1. P. 296.

31. *Krieglstein K., Zheng F., Unsicker K., Alzheimer C.* More than being protective: functional roles for TGF-β/activin signaling pathways at central synapses // Trends Neurosci. 2011. V. 34. № 8. P. 421.

32. *Tunc-Ozcan E., Brooker S.M., Bonds J.A. et al.* Hippocampal BMP signaling as a common pathway for antidepressant action // Cell. Mol. Life Sci. 2022. V. 79. № 1. P. 31.

33. *Mori M., Murata Y., Tsuchihashi M. et al.* Continuous psychosocial stress stimulates BMP signaling in dorsal hippocampus concomitant with anxiety-like behavior associated with differential modulation of cell proliferation and neurogenesis // Behav. Brain Res. 2020. V. 392. P. 112711.

34. *Kageyama K., Nemoto T.* Molecular Mechanisms Underlying Stress Response and Resilience // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 16. P. 9007.

35. *Zinchuk M.S., Guekht A.B., Druzhkova T.A. et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in blood serum and lacrimal fluid of patients with a current depressive episode // J. Affect. Disord. 2022. V. 318. P. 409.

36. *Liu X., Li P., Ma X. et al.* Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD // J. Affect. Disord. 2022. V. 315. P. 190.

37. *Bilgiç A., Çelikkol Sadıç Ç., Kılınç İ., Akça Ö.F.* Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2020. V. 24. № 2. P. 143.

38. *Moreira F.P., Wiener C.D., Jansen K. et al.* Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults // Clin. Chim. Acta. 2018. V. 485. P. 21.

39. *Castrén E., Monteggia L.M.* Neurotrophic factor of the brain, signaling depression and antidepressant action // Biol. Psychiatry. 2021. V. 90. № 2. P. 128.

40. *Любин Г.С.* Депрессия и антидепрессанты // Медицинские новости. 2019. № 8. С. 8.

41. *Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А.* Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2016. № 4. С. 72.

42. *Jia C., Brown R.W., Malone H.M. et al.* Ciliary neurotrophic factor is a key sex-specific regulator of depressive-like behavior in mice // Psychoneuroendocrinology. 2019. V. 100. P. 96.

43. *Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А. и др.* Нейротрофический фактор головного мозга и цилиарный нейротрофический фактор у пациентов с депрессией // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 2. С. 188.

44. *Kin K., Yasuhara T., Kameda M. et al.* Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats // Mol. Psychiatry. 2020. V. 25. № 6. P. 1202.

45. *Roe C.* Unwrapping Neurotrophic Cytokines and Histone Modification // Cell. Mol. Neurobiol. 2017. V. 37. № 1. P. 1.

46. *Takahashi K., Kurokawa K., Hong L. et al.* Antidepressant effects of Enterococcus faecalis 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF-κB p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice // J. Psychiatr. Res. 2022. V. 148. P. 137.

47. *Liu J., Wang Y.H., Li W. et al.* Structural and functional damage to the hippocampal neurovascular unit in diabetes-related depression // Neural. Regen. Res. 2019. V. 14. № 2. P. 289.

48. *Zhao D., Zeng Yu, Zhang T. et al.* GLSNN: A multilayer neural network based on global feedback alignment and local plasticity of STDP // Front. Comput. Neurosci. 2020. V. 14. P. 576841.

49. *Ting E.Y.C., Yang A.C., Tsai S.J.* Role of interleukin-6 in depressive disorder // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 6. P. 2194.

50. *Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J.* Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // Neurobiol. Stress. 2016. V. 4. P. 15.

51. *Smith K.J., Au B., Ollis L., Schmitz N.* The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis // Exp. Gerontol. 2018. V. 102. P. 109.

52. *Latchman D.S.* Cardiotrophin-1: a novel cytokine and its effects in the heart and other tissues // Pharmacol. Ther. 2000. V. 85. № 1. P. 29.

53. *López-Yoldi M., Moreno-Aliaga M.J., Bustos M.* Cardiotrophin-1: a multifaceted cytokine // Cytokine Growth Factor Rev. 2015. V. 26. № 5. P. 523.

54. *Uemura A., Takizawa T., Ochiai W. et al.* Cardiotrophin-like cytokine induces astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial cells via activation of STAT3 // Cytokine. 2002. V. 18. № 1. P. 1.

55. *Peng H., Sola A., Moore J., Wen T.* Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro // J. Neurosci. Res. 2010. V. 88. № 5. P. 1041.

56. *Houben E., Hellings N., Broux B.* Oncostatin M, an underestimated player in the central nervous system // Front. Immunol. 2019. V. 10. P. 1165.

57. *Chen S.H., Benveniste E.N.* Oncostatin M: a pleiotropic cytokine in the central nervous system // Cytokine Growth Factor Rev. 2004. V. 15. № 5. P. 379.

58. *Chen M., Zhang L., Jiang Q.* Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // Ann. Palliat. Med. 2020. V. 9. № 6. P. 4044.

59. *Yang C., Sui G., Li D. et al.* Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice // Physiol. Behav. 2021. V. 229. P. 113236.

60. *Mueller P.L., Pritchett C.E., Wiechman T.N. et al.* Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain // Brain Res. Bull. 2018. V. 143. P. 27.

61. *Mosiołek A., Mosiołek J., Jakima S. et al.* Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD) // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 15. P. 3377.

62. *Deng Z., Deng S., Zhang M.R., Tang M.M.* Fibroblast growth factors in depression // Front. Pharmacol. 2019. V. 10. P. 60.

63. *Li A., Tian J., Yang J. et al.* Expression of fibroblast growth factor 9 and its receptors in the dentate gyrus of hippocampus in poststroke depression rats // Neuroreport. 2021. V. 32. № 4. P. 321.

64. *Wang X., Zhu L., Hu J. et al.* FGF21 attenuated LPS-induced depressive-like behavior via inhibiting the inflammatory pathway // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. P. 154.

65. *Tang M.M., Lin W.J., Pan Y.Q., Li Y.C.* Fibroblast growth factor 2 modulates hippocampal microglia activation in a neuroinflammation induced model of depression // Front. Cell. Neurosci. 2018. V. 12. P. 255.

66. *Hashioka S.* Glia and Glial Growth Factors as New Therapeutic Targets in Neuropsychiatric Disorders // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2020. V. 19. № 7. P. 480.

67. *Wang X.Q., Li W.H., Tang Y.H. et al.* The correlation between adiponectin and FGF9 in depression disorder // Brain Res. 2020. V. 1729. P. 146596.

68. *Guo J., Wang J., Sun W., Liu X.* The advances of post-stroke depression: 2021 update // J. Neurol. 2022. V. 269. № 3. P. 1236.

69. *Chang H.H., Chen P.S., Cheng Y.W. et al.* FGF21 is associated with metabolic effects and treatment response in depressed bipolar II disorder patients treated with valproate // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2018. V. 21. № 4. P. 319.

70. *Williamsa A.J., Yeeb P., Smithc M.C. et al.* Deletion of Fibroblast Growth Factor 22 (FGF22) causes a depression-like phenotype in adult mice // Behav. Brain Res. 2016. V. 307. P. 11.

71. *Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. и др.* Молекулярные и клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45. № 2. С. 3.

REFERENCES

1. *McCarron R.M., Shapiro B., Rawles J., Luo J.* Depression // Ann. Intern. Med. 2021. V. 174. № 5. P. ITC65.

2. *Malhi G.S., Mann J.J.* Depression // Lancet. 2018. V. 392. № 10161. P. 2299.

3. *Levin O.S., Vasenina E.E.* [Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences] // Zh. Nevrol. Psikhiat. Im. S.S. Korsakova. 2019. V. 119. № 7. P. 87.

4. *Park C., Rosenblat J.D., Brietzke E. et al.* Stress, epigenetics and depression: A systematic review // Neurosci. Biobehav. Rev. 2019. V. 102. P. 139.

5. *Prévot T., Sibille E.* Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders // Mol. Psychiatry. 2021. V. 26. № 1. P. 151.

6. *Dudek K.A., Dion-Albert L., Lebel M. et al.* Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020. V. 117. № 6. P. 3326.

7. *Uiterwijk D., Stargatt R., Humphrey S. et al.* The Relationship Between Cognitive Functioning and Symptoms of Depression, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder in Adults with a Traumatic Brain Injury: a Meta-Analysis // Neuropsychol. Rev. 2022. V. 32. № 4. P. 758.

8. *Jaggar M., Fanibunda S.E., Ghosh S. et al.* The Neurotrophic Hypothesis of Depression Revisited: New Insights and Therapeutic Implications / Neurobiology of depression. Academic Press, 2019. P. 43.

9. *Levy M.J.F., Boulle F., Steinbusch H.W. et al.* Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression // Psychopharmacology (Berl). 2018. V. 235. № 8. P. 2195.

10. *Sahay A., Kale A., Joshi S.* Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development // Neuropeptides. 2020. V. 83. P. 102075.

11. *Rowland T., Perry B.I., Upthegrove R. et al.* Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses // Br. J. Psychiatry. 2018. V. 213. № 3. P. 514.

12. *Duman R.S., Li N.* A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2012. V. 367. № 1601. P. 2475.
13. *Yang T., Nie Z., Shu H. et al.* The role of BDNF on neural plasticity in depression // Front. Cell. Neurosci. 2020. V. 14. P. 82.
14. *Levy Y.S., Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D.* Therapeutic potential of neurotrophic factors in neurodegenerative diseases // BioDrugs. 2005. V. 19. № 2. P. 97.
15. *Sahay A., Kale A., Joshi S.* The role of neurotrophins in pregnancy and brain development of offspring // Neuropeptides. 2020. V. 83. P. 102075.
16. *Xue Y., Liang H., Yang R. et al.* The role of pro-and mature neurotrophins in the depression // Behav. Brain Research. 2021. V. 404. P. 113162.
17. *Mondal A.C., Fatima M.* Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment // Int. J. Neurosci. 2019. V. 129. № 3. P. 283.
18. *Sharma B.* Neurochemical signaling in depression: the effect of targeted pharmaceuticals // Modern Drug Therapy. 2023. V. 18. № 1. P. 2.
19. *Shi Y., Luan D., Song R., Zhang Z.* Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis // Eur. Neuropsychopharmacol. 2020. V. 41. P. 40.
20. *Koo J.W., Chaudhury D., Han M.H., Nestler E.J.* Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression // Biol. Psychiatry. 2019. V. 86. № 10. P. 738.
21. *Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V.* Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 53. № 1. P. 126.
22. *Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F.* Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 20. P. 7777.
23. *Arosio B., Guerini F.R., Voshaar R.C.O., Aprahamian I.* Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective? // Front. Behave. Neurosci. 2021. V. 15. P. 626906.
24. *Rana T., Behl T., Sehgal A. et al.* Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression // J. Mol. Neurosci. 2021. V. 71. № 10. P. 2008.
25. *De Miranda A.S., De Barros J.L.V.M., Teixeira A.L.* Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? // Expert Opin. Ther. Targets. 2020. V. 24. № 12. P. 1225.
26. *Wysokiński A.* Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia // Nord. J. Psychiatry. 2016. V. 70. № 4. P. 267.
27. *Arabska J., Łucka A., Strzelecki D., Wysokiński A.* In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present // Neurosci. Lett. 2018. V. 684. P. 152.
28. *Valvassori S.S., Mariot E., Varela R.B. et al.* The role of neurotrophic factors in manic-, anxious-and depressive-like behaviors induced by amphetamine sensitization: Implications to the animal model of bipolar disorder // J. Affect. Disord. 2019. V. 245. P. 1106.
29. *Zhang K., Yang C., Chang L. et al.* Essential role of microglial transforming growth factor-β1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF-β1 // Transl. Psychiatry. 2020. V. 10. № 1. P. 32.
30. *Mitra S., Werner C., Dietz D.M.* Neuroadaptations and TGF-β signaling: emerging role in models of neuropsychiatric disorders // Mol. Psychiatry. 2022. V. 27. № 1. P. 296.
31. *Krieglstein K., Zheng F., Unsicker K., Alzheimer C.* More than being protective: functional roles for TGF-β/activin signaling pathways at central synapses // Trends Neurosci. 2011. V. 34. № 8. P. 421.
32. *Tunc-Ozcan E., Brooker S.M., Bonds J.A. et al.* Hippocampal BMP signaling as a common pathway for antidepressant action // Cell. Mol. Life Sci. 2022. V. 79. № 1. P. 31.
33. *Mori M., Murata Y., Tsuchihashi M. et al.* Continuous psychosocial stress stimulates BMP signaling in dorsal hippocampus concomitant with anxiety-like behavior associated with differential modulation of cell proliferation and neurogenesis // Behav. Brain Res. 2020. V. 392. P. 112711.
34. *Kageyama K., Nemoto T.* Molecular Mechanisms Underlying Stress Response and Resilience // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 16. P. 9007.
35. *Zinchuk M.S., Guekht A.B., Druzhkova T.A. et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in blood serum and lacrimal fluid of patients with a current depressive episode // J. Affect. Disord. 2022. V. 318. P. 409.
36. *Liu X., Li P., Ma X. et al.* Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD // J. Affect. Disord. 2022. V. 315. P. 190.
37. *Bilgiç A., Çelikkol Sadıç Ç., Kılınç İ., Akça Ö.F.* Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2020. V. 24. № 2. P. 143.
38. *Moreira F.P., Wiener C.D., Jansen K. et al.* Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults // Clin. Chim. Acta. 2018. V. 485. P. 21.
39. *Castrén E., Monteggia L.M.* Neurotrophic factor of the brain, signaling depression and antidepressant action // Biol. Psychiatry. 2021. V. 90. № 2. P. 128.
40. *Lyubin G.S.* [Depression and antidepressants] // Meditsinskie Novosti. 2019. № 8. P. 8.
41. *Rudnitskaya E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A.* [Brain neurotrophic supplementation in ontogenesis and during development of neurodegenerative dis-

eases] // Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya. 2016. № 4. P. 72.

42. *Jia C., Brown R.W., Malone H.M. et al.* Ciliary neurotrophic factor is a key sex-specific regulator of depressive-like behavior in mice // Psychoneuroendocrinology. 2019. V. 100. P. 96.
43. *Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A. et al.* Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in patients with depression // Neurochem. J. 2020. V. 14. № 2. P. 239.
44. *Kin K., Yasuhara T., Kameda M. et al.* Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats // Mol. Psychiatry. 2020. V. 25. № 6. P. 1202.
45. *Roe C.* Unwrapping Neurotrophic Cytokines and Histone Modification // Cell. Mol. Neurobiol. 2017. V. 37. № 1. P. 1.
46. *Takahashi K., Kurokawa K., Hong L. et al.* Antidepressant effects of Enterococcus faecalis 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF-κB p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice // J. Psychiatr. Res. 2022. V. 148. P. 137.
47. *Liu J., Wang Y.H., Li W. et al.* Structural and functional damage to the hippocampal neurovascular unit in diabetes-related depression // Neural. Regen. Res. 2019. V. 14. № 2. P. 289.
48. *Zhao D., Zeng Yu, Zhang T. et al.* GLSNN: A multilayer neural network based on global feedback alignment and local plasticity of STDP // Front. Comput. Neurosci. 2020. V. 14. P. 576841.
49. *Ting E.Y.C., Yang A.C., Tsai S.J.* Role of interleukin-6 in depressive disorder // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 6. P. 2194.
50. *Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J.* Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // Neurobiol. Stress. 2016. V. 4. P. 15.
51. *Smith K.J., Au B., Ollis L., Schmitz N.* The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis // Exp. Gerontol. 2018. V. 102. P. 109.
52. *Latchman D.S.* Cardiotrophin-1: a novel cytokine and its effects in the heart and other tissues // Pharmacol. Ther. 2000. V. 85. № 1. P. 29.
53. *López-Yoldi M., Moreno-Aliaga M.J., Bustos M.* Cardiotrophin-1: a multifaceted cytokine // Cytokine Growth Factor Rev. 2015. V. 26. № 5. P. 523.
54. *Uemura A., Takizawa T., Ochiai W. et al.* Cardiotrophin-like cytokine induces astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial cells via activation of STAT3 // Cytokine. 2002. V. 18. № 1. P. 1.
55. *Peng H., Sola A., Moore J., Wen T.* Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro // J. Neurosci. Res. 2010. V. 88. № 5. P. 1041.
56. *Houben E., Hellings N., Broux B.* Oncostatin M, an underestimated player in the central nervous system // Front. Immunol. 2019. V. 10. P. 1165.
57. *Chen S.H., Benveniste E.N.* Oncostatin M: a pleiotropic cytokine in the central nervous system // Cytokine Growth Factor Rev. 2004. V. 15. № 5. P. 379.
58. *Chen M., Zhang L., Jiang Q.* Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // Ann. Palliat. Med. 2020. V. 9. № 6. P. 4044.
59. *Yang C., Sui G., Li D. et al.* Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice // Physiol. Behav. 2021. V. 229. P. 113236.
60. *Mueller P.L., Pritchett C.E., Wiechman T.N. et al.* Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain // Brain Res. Bull. 2018. V. 143. P. 27.
61. *Mosiołek A., Mosiołek J., Jakima S. et al.* Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD) // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 15. P. 3377.
62. *Deng Z., Deng S., Zhang M.R., Tang M.M.* Fibroblast growth factors in depression // Front. Pharmacol. 2019. V. 10. P. 60.
63. *Li A., Tian J., Yang J. et al.* Expression of fibroblast growth factor 9 and its receptors in the dentate gyrus of hippocampus in poststroke depression rats // Neuroreport. 2021. V. 32. № 4. P. 321.
64. *Wang X., Zhu L., Hu J. et al.* FGF21 attenuated LPS-induced depressive-like behavior via inhibiting the inflammatory pathway // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. P. 154.
65. *Tang M.M., Lin W.J., Pan Y.Q., Li Y.C.* Fibroblast growth factor 2 modulates hippocampal microglia activation in a neuroinflammation induced model of depression // Front. Cell. Neurosci. 2018. V. 12. P. 255.
66. *Hashioka S.* Glia and Glial Growth Factors as New Therapeutic Targets in Neuropsychiatric Disorders // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2020. V. 19. № 7. P. 480.
67. *Wang X.Q., Li W.H., Tang Y.H. et al.* The correlation between adiponectin and FGF9 in depression disorder // Brain Res. 2020. V. 1729. P. 146596.
68. *Guo J., Wang J., Sun W., Liu X.* The advances of post-stroke depression: 2021 update // J. Neurol. 2022. V. 269. № 3. P. 1236.
69. *Chang H.H., Chen P.S., Cheng Y.W. et al.* FGF21 is associated with metabolic effects and treatment response in depressed bipolar II disorder patients treated with valproate // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2018. V. 21. № 4. P. 319.
70. *Williamsa A.J., Yeeb P., Smithc M.C. et al.* Deletion of Fibroblast Growth Factor 22 (FGF22) causes a depression-like phenotype in adult mice // Behav. Brain Res. 2016. V. 307. P. 11.
71. *Grigor'ian G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B. et al.* [Molecular and cellular mechanisms of depression. Role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters, and trophic factors in genesis of depressive disorders] // Usp. Fiziol. Nauk. 2014. V. 45. № 2. P. 3.

Neurotrophic Hypothesis of Development of Depression

A. L. Yasenyavskaya[a], *, A. A. Tsibizova[a], M. A. Samotrueva[a]

[a]Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

**E-mail: yasen_9@mail.ru.*

Currently, depression is a widespread mental disorder in modern society and is associated with significant impairments in the quality of life of patients. The review examines the main representatives of neurotrophic factors belonging to various families, in particular nerve growth factor, transforming growth factor beta, neurokines and non-neuronal factors. Neurotrophins, being large polypeptides, play an integrative role, fulfilling the signaling mission of intermediaries in a wide range of physiological processes. At the moment, a large number of studies have been carried out in order to understand the interaction between factors of various directions, including biological, psychological and environmental factors that determine the etiopathogenesis of this pathology. Based on the data obtained, one of the main hypotheses for the development of depression is considered - neurotrophic, which most fully explains the emerging pathogenetic changes. According to this hypothesis, the leading role in the etiology of depression is played by neurotrophic factors that ensure the maintenance of normal neuron-glial interaction, the processes of neurogenesis, angiogenesis, and synaptic plasticity. Neurotrophins have a high physiological activity due to the presence of several binding groups for different cell receptors and the regulatory ability to express other signaling molecules, the ability to penetrate the blood-brain barrier, showing trophic, anti-inflammatory, growth, mediator and effector properties. To date, the mechanisms of the onset of depression, despite the widespread prevalence of this pathology, remain largely unclear, hindering a directed search for targets for the development of effective therapy. The revealed disorders of neurotrophic factors in depression make it reasonable to consider neurotrophins as therapeutic agents in a multitarget approach to the treatment of depressive disorders.

Keywords: depression, neurodegenerative changes, neurotrophins, neurotrophic theory.