

ISSN 0131-1646

Том 49, Номер 4

Июль - Август 2023



# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

[www.sciencejournals.ru](http://www.sciencejournals.ru)



# СОДЕРЖАНИЕ

Том 49, номер 4, 2023

Июль—Август

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

Эффективность обнаружения тематических связей предметов детьми 3–6 лет <i>А. В. Курганский, М. Н. Захарова, Д. Д. Каюмов, С. Ю. Антонова</i>	5
Влияние слуховой пространственной маскировки на межполушарную асимметрию вызванных ответов <i>Л. Б. Шестопалова, Е. А. Петропавловская, Д. А. Саликова, В. В. Семенова</i>	16
Роль среднего мозга в восприятии тональных последовательностей и речи: анализ индивидуальных наблюдений <i>Л. Б. Окнина, А. О. Канцерова, Д. И. Пицхелаури, В. В. Подлепич, Г. В. Портнова, И. А. Зибер, Я. О. Вологодина, А. А. Слезкин, А. М. Ланге, Е. Л. Машеров, Е. В. Стрельникова</i>	30
Ассоциация полиморфизма <i>Val66Met</i> гена нейротрофического фактора головного мозга ( <i>BDNF</i> ) с индивидуальной пиковой частотой и мощностью альфа-ритма ЭЭГ у взрослых испытуемых <i>Е. Ю. Приводнова, Н. В. Вольф</i>	41
О вариабельности простой сенсомоторной реакции <i>А. А. Кулаков</i>	49
Метод объективной оценки проприоцептивного восприятия движений голени и стопы у человека <i>О. Г. Павлова, В. Ю. Роцин, С. Е. Хатькова, Е. А. Николаев, В. А. Селионов, И. А. Солопова, Н. В. Ичетовкина</i>	58
Эффекты однократной неинвазивной стимуляции спинного мозга у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями <i>Д. В. Скворцов, И. Н. Богачева, Н. А. Щербакова, А. А. Гришин, С. Н. Кауркин, Т. Р. Мошонкина, Ю. П. Герасименко</i>	70
Типологические особенности автономной регуляции сердечного ритма при имитации подъема на высоту путем создания добавочного дыхательного сопротивления <i>В. О. Еркудов, К. У. Розумбетов, А. П. Пуговкин, А. Т. Матчанов, Н. Б. Панкова</i>	79
Анализ воспроизводимости показателей жировой и безжировой массы тела, полученных с применением биоимпедансометрии и ультразвукового сканирования в группе молодых людей <i>Э. А. Бондарева, О. И. Парфентьева, А. А. Васильева, Н. А. Кулемин, Е. В. Попова, А. Н. Гаджихамедова, О. Н. Ковалева, Н. Н. Хромов-Борисов</i>	90
Роль аспросина в регуляции механизмов транспорта кислорода кровью и системы газотрансмиттеров у мужчин с различным индексом массы тела <i>В. В. Зинчук, Аль-Джебур Джаафар Шати Оваид, Н. В. Глуткина</i>	101
Исследование иллюзии “мерцающей решетки” у пациентов с амблиопией <i>С. И. Рычкова, Р. И. Сандимиров</i>	108

## **ОБЗОРЫ**

Концептуальные аспекты вестибулярной нейромодуляции

*А. Г. Нарышкин, И. В. Галанин, А. Л. Горелик, Р. Ю. Селиверстов, Т. А. Скоромец*

115

Регуляция экспрессии генов сетью транскрипционных факторов МУС  
при выполнении физических нагрузок

*И. В. Астратенкова, Н. Д. Гольберг, В. А. Rogozкин*

124

## **ХРОНИКА**

Памяти Деборы Ароновны Фарбер

133

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ**

135

# CONTENTS

**Vol. 49, No. 4, 2023**

**July–August**

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

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

---

The Effectiveness of Detecting Thematic Relations of Objects in 3–6 Years Old Children <i>A. V. Kurgansky, M. N. Zakharova, D. D. Kayumov, S. Yu. Antonova</i>	5
Spatial Auditory Masking Affects the Interhemispheric Asymmetry of Evoked Responses <i>L. B. Shestopalova, E. A. Petropavlovskaya, D. A. Salikova, V. V. Semenova</i>	16
The Role of Midbrain in Perception of Tone Sequences and Speech: an Analysis of Individual Studies <i>L. B. Oknina, A. O. Kantserova, D. I. Pitshelauri, V. V. Podlepich, G. V. Portnova, I. A. Ziber, J. O. Vologdina, A. A. Slezkin, A. M. Lange, E. L. Masherov, E. V. Strelnikova</i>	30
Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is Associated with Individual Alpha Peak Frequency and Alpha Power in Adults <i>E. Yu. Privodnova, N. V. Volf</i>	41
On the Variability of a Simple Sensorimotor Reaction <i>A. A. Kulakov</i>	49
Method of Objective Assessment of Proprioceptive Perception of Leg and Foot Movements in Humans <i>O. G. Pavlova, V. Yu. Roschin, S. E. Khat'kova, E. A. Nikolaev, V. A. Selionov, I. A. Solopova, N. V. Ichetovkina</i>	58
Effects of Single Noninvasive Spinal Cord Stimulation in Patients with Post-Stroke Motor Disorders <i>D. V. Skvortsov, I. N. Bogacheva, N. A. Shcherbakova, A. A. Grishin, S. N. Kaurkin, T. R. Moshonkina, Yu. P. Gerasimenko</i>	70
Typological Features of the Heart Rate Autonomic Regulation under Simulating a Rise to a Height by Using Additional Respiratory Resistance <i>V. O. Erkudov, K. U. Rozumbetov, A. P. Pugovkin, A. T. Matchanov, N. B. Pankova</i>	79
Repeatability of Body Fat and Fat-Free Mass Measurements by Bioimpedance and Ultrasound Scanning Analysis in the Group of Young Adults <i>E. A. Bondareva, O. I. Parfenteva, A. A. Vasileva, N. A. Kulemin, E. V. Popova, A. N. Gadzhiakhmedova, O. N. Kovaleva, N. N. Khromov-Borisov</i>	90
The Role of Asprosin in the Regulation and Mechanisms of Oxygen Transport in the Blood and the Gas Transmitter System in Men with Different Body Mass Index <i>V. V. Zinchuk, Al-Jebur Jaafar Shati Owaid, N. V. Glutkina</i>	101
Investigation of the Scintillating Grid Illusion in Patients with Amblyopia <i>S. I. Rychkova, R. I. Sandimirov</i>	108

## **REVIEW**

Conceptual Aspects of Vestibular Neuromodulation

*A. G. Naryshkin, I. V. Galanin, A. L. Gorelik, R. Yu. Seliverstov, T. A. Skoromets*

115

Regulation of Gene Expression by the MYC Transcription Factor Network  
during Exercise

*I. V. Astratenkova, N. D. Golberg, V. A. Rogozkin*

124

## **CHRONICLE**

In Memoriam D.A. Farber

133

**RULES FOR AUTHORS OF THE HUMAN PHYSIOLOGY**

135

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБНАРУЖЕНИЯ ТЕМАТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ ПРЕДМЕТОВ ДЕТЬМИ 3–6 ЛЕТ

© 2023 г. А. В. Курганский<sup>1, 2, \*</sup>, М. Н. Захарова<sup>1, 3, 4</sup>, Д. Д. Каюмов<sup>1</sup>, С. Ю. Антонова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФБГНУ Институт возрастной физиологии РАО, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российская академия народного хозяйства и государственной службы, Москва, Россия

<sup>3</sup>Многопрофильный психологический центр “Территория счастья”, Москва, Россия

<sup>4</sup>ЧОУ ДПО “Институт возрастной нейропсихологии”, Москва, Россия

\*E-mail: akurg@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.11.2022 г.

После доработки 16.01.2023 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Оценивалась способность дошкольников 3–6 лет обнаруживать и понимать тематические связи предметов. Дети (95 детей; 53 девочки и 42 мальчика) четырех возрастных групп 3, 4, 5 и 6 лет (соответственно, 17, 33, 18 и 27 детей) решали две задачи на обнаружение тематических связей предметов в рамках стандартной процедуры “да–нет”. В первой задаче требовалось указать, соответствует ли изображение показанного предмета заданному контексту (задача “предмет–контекст”, П–К), а во второй – связаны ли два изображенных предмета тематическим отношением (задача “предмет–предмет”, П–П). Для предъявления изображений и записи двигательных ответов использовался компьютер с сенсорным экраном. Для каждой задачи измеряли показатель успешности (долю правильных ответов) и задержку двигательного ответа “да” или “нет” относительно момента предъявления изображения (время реакции). Раздельно оценивались две составляющих времени реакции: длительность латентной фазы и длительность движения к кнопке ответа. С возрастом успешность (доля правильных ответов) решения в обеих задачах увеличивалась, а время, необходимое для обнаружения тематической связи (время реакции), сокращалось. При этом успешность была ниже, а время обнаружения было больше в задаче П–П по сравнению с П–К. Пол ребенка не влиял на показатель успешности, и сказывался только на длительности двигательной (но не латентной) фазы двигательного ответа, причем только в задаче П–П. Полученные данные показывают, что: 1) задача П–П сложнее задачи П–К, и что это может быть связано с необходимостью актуализовать тематические связи двух предметов в задаче П–П, а не одного, как в задаче П–К, и 2) процесс актуализации тематических связей, по-видимому, не заканчивается в латентной фазе двигательного ответа и продолжается в его двигательной фазе. Обсуждается вопрос о том, в какой мере успешность и длительность процесса обнаружения тематических связей предметов может лимитировать успешность когнитивного планирования у дошкольников 3–6 лет.

*Ключевые слова:* когнитивное планирование, тематические связи, дошкольники.

DOI: 10.31857/S0131164623700261, EDN: GAMCGE

В настоящей работе способность обнаруживать и понимать тематические связи предметов рассматривается не с точки зрения организации семантической памяти [1], а с точки зрения отношения этой способности к когнитивному планированию – планированию сложных целесообразных действий. Результатом когнитивного планирования является обозначаемая термином “план действия” внутренняя репрезентация более или менее сложной последовательности элементарных действий (этапов, шагов), как явных двигательных, так и скрытых (воображаемых или умственных), которая ведет к достижению поставленной цели [2–4]. Когнитивное планирование

относят к числу сложных управляющих функций, быстро развивающихся в восходящем онтогенезе, особенно в дошкольный период [5–9].

Используемые для тестирования способности к когнитивному планированию задачи оценивают эффективность (безошибочность и скорость) построения тестируемым такой последовательности шагов, которая приводит к решению задачи. При этом задача выбирается и формулируется так, чтобы минимизировать влияние на полученную оценку индивидуальных различий в знакомстве с предметами, связанными с решаемой задачей, и в навыках оперирования с ними. Например, наиболее популярные тесты – Ханойская/Лондонская

башня [6] – требуют лишь минимального знания о предметах, с которыми приходится иметь дело в процессе решения задачи: достаточно знать, что кольцо может быть надето на штырь и снято с него.

Между тем, в реальной жизни планирование действий протекает в обстановке большей или меньшей неопределенности, и одной из критически важных для построения успешного плана действия является операция выбора адекватных цели действия предметов и операций [9]. Иными словами, планирование сложных целесообразных действий опирается на знания об окружающем мире и о наших возможностях действовать в нем. Для того чтобы планировать действия, нам необходимо знать, как можно использовать предметы для наших целей, какое действие предметы могут оказывать на нас и друг на друга. Чем обширнее, детальнее и точнее оказываются эти знания, тем более сложные и успешные планы предстоящей деятельности могут быть сформированы.

Выбор адекватной цели действия предметов опирается не только на знания отношений между действующим индивидом и предметами окружающего мира, описываемых такими понятиями как аффорданс (*affordance*) [10, 11], отражающим свойство предметов предоставлять человеку возможность для взаимодействия с ними (вроде формы, удобной для захвата рукой), и умение человека использовать предметы, известное как способность к манипуляции (*manipulation knowledge*) [12]. Такой выбор требует также знаний об отношениях между самими предметами. В частности, требуется знать, как одни предметы могут непосредственно или опосредованно влиять на другие – быть инструментами (нож для хлеба), материалами (мука для выпечки хлеба), или выполнять подсобные, вспомогательные функции (стол, на котором лежат нож и хлеб).

Отношения между понятиями предметов, соответствующие описанным выше отношениям между предметами, называются тематическими отношениями (*thematic relations*) и включают в себя, соответственно, отношения инструментальные (топор – дерево), функциональные (веник – совок) и контекстуальные, взаимодополняющие отношения (поезд – платформа) [1, 13]. Важно отметить, что в настоящей работе мы рассматриваем квалификатор “тематический” вне лингвистического контекста [14] и используем его как зонтичный, обозначающий все отношения между понятиями, отличные от таксономических отношений.

Знания о предметах сохраняются в семантической памяти и организованы в виде двух различных систем организации понятий – таксономической и тематической [1]. Таксономическая система основывается на отношениях сходства между предметами, на их общих признаках, и организу-

ет эти отношения в виде иерархической системы категорий (собака и кошка принадлежат к нескольким вложенным иерархически организованным категориям – классу млекопитающих, отряду хищные). Тематическая система основывается на принадлежности предметов к одному сценарию (собаку и поводок объединяет принадлежность к сценарию “прогулка”) или событию (молния и гром).

Существование двух отдельных систем организации понятийного знания подтверждается поведенческими данными: наличием прайминг-эффекта [15] и дополнительных временных затрат на переключение (*switching cost*) между этими системами [16]. В пользу существования двух отдельных систем организации говорят также данные по функциональной анатомии [17–22], которые показывают, что с таксономической системой специфически ассоциирована активность передней височной доли (*anterior temporal lobe – ATL*), а с тематической – активность височно-теменной узла/нижней теменной доли (*temporoparietal junction/inferior parietal lobule – TPJ/IPL*). Интересно, что клинические данные свидетельствуют не только об особой роли теменно-височных областей в функционировании тематически организованной системы понятий, но и о тесной связи этой системы с планированием действий. Об этом говорит преимущественный выбор испытуемыми тематических отношений, включающих действия и имеющий отношение к двигательным действиям. У неврологических пациентов с поражением левого полушария такое преимущество исчезает при поражении теменно-височных областей, но сохраняется как и в норме, если эти области не затронуты [23].

Формирование предпосылок понятийного мышления, в том числе чувствительность к тематическим и таксономическим отношениям предметов, начинается в онтогенезе очень рано, по крайней мере, с годовалого возраста [24–26], и к двум годам дети устойчиво демонстрируют способность учитывать тематические отношения предметов [27, 28]. Так, решая задачу выбора из четырех предметов одного, связанного с предметом-эталоном тематическими отношениями (*match-to-sample task*), дети в возрасте 24 мес. успешно справились в 46.5% случаев (при вероятности случайного угадывания в 25%), а ближе к трем годам (34 мес.) частота правильных ответов возрастала до 65.8% [27]. Следует отметить, что большинство экспериментальных работ, выполненных в этой области, посвящено развитию понятийного мышления, таксономической и тематической организации понятий [1] и, в частности, дискуссионному вопросу о преимущественной опоре на тематические связи между понятиями у младших дошкольников (2–4 года) с переходом к более сбалансированному использованию таксономических и те-

матических отношений [15, 29, 30]. Между тем, если рассматривать процесс обнаружения тематической (причинной, инструментальной, функциональной) связи предметов как необходимый момент когнитивного планирования, как это делается в настоящей работе, то для понимания возрастных изменений в характере когнитивного планирования важно оценить, как изменяется с возрастом успешность обнаружения тематической связи, и какова длительность этого процесса. Такие данные для дошкольников в литературе отсутствуют. Важно отметить, что мы исходили из того, что время, требуемое для принятия решения о наличии или отсутствии тематической связи, также является критичным при планировании сложных действий: поскольку план формируется в рабочей памяти, и его репрезентация сохраняется в ней лишь ограниченное время [31], то чем быстрее выполняется операция, результат которой будет занесен в рабочую память, тем более сложный план может быть сформирован и сохранен в ней.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы для дошкольников 3–6 лет оценить количественно возрастные изменения успешности обнаружения тематической связи (а) между предметом и заданным контекстом и (б) между двумя предметами и измерить возрастную зависимость времени, требуемого для такого обнаружения.

Для этого исследовали, насколько эффективно дети этого возраста решали две задачи: 1) задачу на обнаружение тематической связи между предметом и заранее заданным контекстом (выбор релевантного предмета) и 2) задачу обнаружения тематической (контекстуальной, функциональной и инструментальной) связи между двумя предметами. При этом измеряли успешность решения задачи (долю правильно выполненных проб) и регистрировали латентное время двигательного ответа, который испытуемые давали в ходе решения этих задач.

## МЕТОДИКА

В эксперименте принимали участие 95 детей (53 девочки и 42 мальчика) в возрастном диапазоне от 3 до 6 лет включительно. Вся выборка была разбита на 4 возрастные группы 3-летних (17 детей; 6 девочек, 11 мальчиков), 4-летних (33 ребенка; 18 девочек, 15 мальчиков), 5-летних (18 детей; 11 девочек, 7 мальчиков) и 6-летних (27 детей; 18 девочек, 9 мальчиков). Ребенка относили к группе  $N$ -летних детей, если его календарный возраст был больше или равен  $N$  лет и строго меньше  $N + 1$  лет.

**Задачи.** В настоящей работе анализировали результаты выполнения детьми двух задач (рис. 1) на тематические отношения: 1) задачи на обнару-

жение тематической связи между предметом и заранее заданным сценарием (контекстом) – выбор релевантного контексту предмета (задача “предмет–контекст”, П–К) и 2) задачи обнаружения тематической (контекстуальной, функциональной и инструментальной) связи между двумя предметами (задача “предмет–предмет”, П–П). Обе задачи были реализованы в парадигме “да–нет” (*yes–no*).

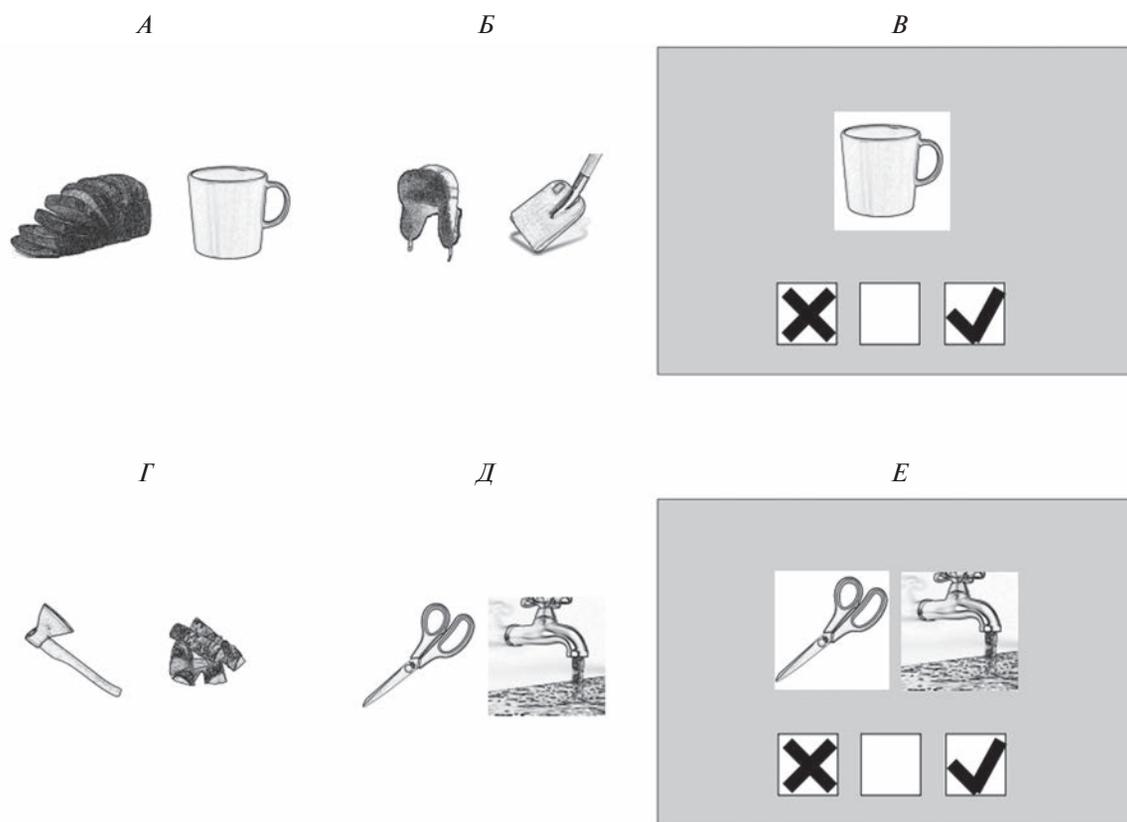
В задаче П–К требовалось указать, используя кнопки “да” и “нет”, подходит (например, вилка или котлета) или нет (например, велосипед или шарф) показанный на картинке предмет к ситуации накрывания на стол – можно ли его подать к обеденному столу или нет. Ребенка просили нажимать кнопку “Да”, если предмет имеет непосредственное отношение к этой ситуации и кнопку “Нет” – в противном случае. Каждый ребенок выполнил 20 проб, в половине которых был показан релевантный предмет, предполагающий ответ “Да”. Пробы с релевантными и нерелевантными предметами следовали в уникальном для каждого ребенка квазислучайном порядке (для каждого ребенка 20 проб были “перетасованы” заново).

В задаче П–П детям показывали пары картинок и просили указать, используя кнопки “да” и “нет”, связаны ли два изображенных предмета тематическим отношением (инструментальным (краски – кисточка) или функциональным (ключ – замочная скважина). Ребенок выполнял 32 пробы, в половине из которых предметы тематически связаны. Пробы, требующие ответа “Да” и требующие ответа “Нет” предъявляли в квазислучайном порядке, уникальном для каждого испытуемого.

Общим для двух задач являлось использование стартовой площадки – небольшого белого квадрата внизу сенсорного экрана (чтобы не загоразживать рукой картинки), к которому требовалось прикоснуться указательным пальцем в начале очередной пробы и не отрывать от него палец вплоть до принятия решения об ответе после появления стимулов – о прикосновении к одной из кнопок “да” или “нет”.

**Стимулы.** В задаче П–К в качестве изображений 10 релевантных контексту предметов использовали цветные фотографии пищевых продуктов и готовых блюд, а также предметов сервировки (конфета, котлета, овощной салат, пирог, помидоры, хлеб, вилка, кружка, ложка, тарелка). В качестве изображений 10 нерелевантных контексту предметов использовали цветные фотографии знакомых детям предметов обихода (ботинок, валенки, велосипед, лопата, молоток, мыло, ножицы, ноутбук, перчатки, шапка-ушанка).

В задаче П–П использовали 16 пар связанных, т.е. часто совместно используемых или сделанных для совместного использования, предметов и



**Рис. 1.** Примеры стимулов и схематичный вид экрана во время тестирования в задаче “предмет–контекст”, П–К (*А, Б, В*) и в задаче “предмет–предмет”, П–П (*Г, Д, Е*).

*А* – примеры предметов, релевантных заданному контексту (накрываем на стол) в задаче П–К; *Б* – примеры предметов, не связанных с контекстом; *В* – вид сенсорного экрана (задача П–К) с целевым стимулом в центре, со стартовой позицией (белый квадрат внизу в середине) и “кнопками ответа”: кнопкой “Да” (галочка) справа и кнопкой “Нет” (косой крестик) слева; *Г* – пример пары предметов, связанных тематически друг с другом (топор – дрова) в задаче П–П; *Д* – пример тематически не связанных предметов (ножницы – кран с водой); *Е* – вид сенсорного экрана в задаче П–П; в центре экрана – изображения двух предметов, а остальные элементы такие же, как на рис. 1, *В*.

16 пар несвязанных предметов, т.е. таких, которые обычно не используются совместно. В число связанных пар входили: пила – бревна, пила – доски, гаечный ключ – гайка, молоток – гвоздь, ножницы – бумага, клещи – гнутый гвоздь, кисточка – краски, ключ – замок, лопата – песок, топор – дрова, колун – дрова, электрическая вилка – электрическая розетка, ведро – вода, отвертка – саморез, нож – хлеб, карандаш – тетрадь. Несвязанные пары включали: пила – замок, пила – песок, гаечный ключ – дрова, молоток – бумага, ножницы – вода, клещи – дрова, кисточка – гнутый гвоздь, ключ – хлеб, лопата – электрическая розетка, топор – тетрадь, колун – краски, электрическая вилка – бревна, ведро – дрова, отвертка – доски, нож – саморез, карандаш – гайка.

Примеры стимулов в каждой из задач приведены на рис. 1, *А, Б* для задачи П–К и на рис. 1, *Г, Д* для задачи П–П.

**Структура пробы.** В обеих задачах очередная проба начиналась с появлением на экране белого

квадрата стартовой позиции и кнопок ответа “Да” и “Нет”, как показано на рис. 1, *В, Е*. После того как испытуемый касался указательным пальцем ведущей руки этого прямоугольника, он фиксировал взор на центре экрана, ожидая появления стимула (одного изображения в П–К и пары изображений в П–П) и все время удерживая палец в стартовой позиции. После отрыва пальца от стартовой позиции зрительные стимулы исчезали, а ребенок продолжал двигать палец по направлению к выбранной кнопке ответа. После касания кнопки ответа проба завершалась, и после возврата испытуемым указательного пальца в стартовую позицию начиналась следующая проба.

**Установка и программное обеспечение.** Все задачи были реализованы в виде компьютерных программ с помощью *Psychtoolbox-3* (<http://psychtoolbox.org/>) в вычислительной среде *GNU Octave* (<https://www.gnu.org/software/octave/>) на лаптоп-трансформере *Yoga*, управляемом операционной системой *Kubuntu 20.04 LTS*. Сенсорный экран с разрешением *full HD* (1920 × 1080 пикселей) этого

компьютера использовали как для предъявления стимулов, так и для записи двигательных ответов испытуемых — прикосновений к экрану при нажатии кнопок ответа и моментов отрыва от поверхности экрана указательного пальца при его переносе. Время наступления всех событий — показа изображений и касаний сенсорного экрана — измеряли с миллисекундной точностью.

**Организация тестирования.** Для настоящего эксперимента было существенно, чтобы ребенок безотрывно удерживал палец в заданной белым квадратом стартовой позиции, поскольку момент отрыва рассматривали как объективный признак начала решения задачи и использовали для вычисления латентного времени двигательного ответа. Поэтому до начала эксперимента каждый ребенок выполнял тренировочное задание (реакция выбора) — последовательность из нескольких проб, где требовалось перед началом каждой пробы установить указательный палец ведущей руки в стартовую позицию и при появлении стимула — зеленого или красного квадрата — как можно быстрее коснуться соответствующей кнопки ответа.

Перед каждой задачей экспериментатор объяснял ребенку, в чем состоит эта задача. В задаче П–К ребенка просили представить себе, что он будет накрывать на стол, и затем из показываемых на фотографиях предметов отмечать нажатием кнопки “Да” те, что можно подать (обычно подают) на стол, и нажатием кнопки “Нет” — те, что нельзя. В задаче П–П ребенку говорили, что ему будут показывать на картинках пары предметов, и просили нажимать кнопку “Да”, если эти предметы “подходят друг к другу, используются вместе или даже специально сделаны, чтобы использоваться вместе”.

На следующем этапе ребенок выполнял несколько тренировочных проб; при этом использовали такие стимулы, которые не присутствовали в тестовом задании. Если экспериментатор убеждался, что ребенок правильно понял задание, переходили к фазе тестирования; если возникали сомнения, то экспериментатор еще раз повторял устную инструкцию, а ребенок снова выполнял тренировочную серию проб.

В фазе тестирования экспериментатор следил за самочувствием детей, делая при первых признаках усталости короткие перерывы между задачами. Важно отметить, что экспериментатор ничего не говорил относительно того, как быстро дети должны принимать решение, и таким образом, дети выполняли обе задачи в выбранном ими самими естественном темпе.

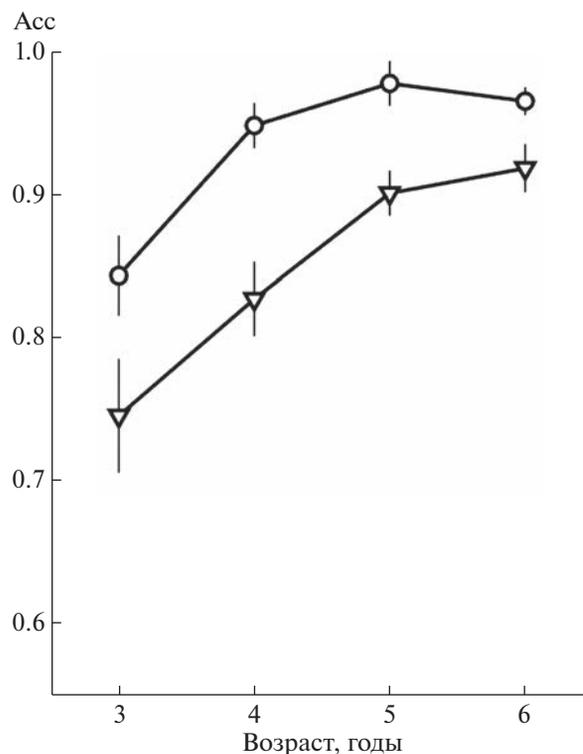
**Анализируемые величины.** На основе зарегистрированной и сохраненной информации для каждой из двух задач вычисляли успешность его выполнения Асс, а также временные параметры:

латентное время покидания стартовой площадки *LT* и *MT* — длительность движения от момента покидания стартовой площадки до момента прикосновения к кнопке ответа (“да” или “нет”).

Для тестирования статистических гипотез в работе использовали дисперсионный анализ и тест Стьюдента.

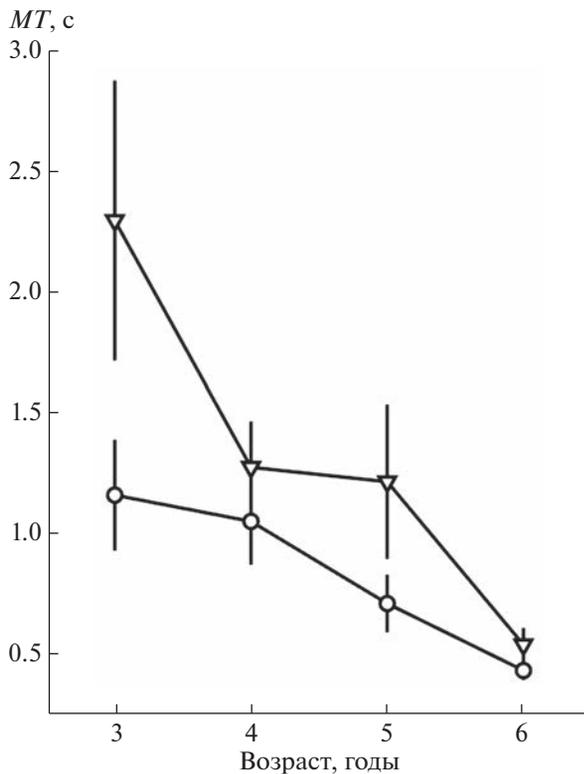
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Успешность выполнения задач.** Показатель успешности Асс выполнения задач П–К и П–П (рис. 2) был подвергнут дисперсионному анализу по схеме с повторяющимися измерениями *rmANOVA* с внутрииндивидуальным фактором ЗАДАЧА (П–К, П–П) и межиндивидуальными факторами ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА (3, 4, 5, 6) и ПОЛ (ж, м). Статистически значимым оказался эффект фактора ЗАДАЧА ( $F(1, 83) = 42.752; p < 0.0001; \eta_p^2 = 0.340$ ) и фактора ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ( $F(3, 83) = 10.772; p < 0.0001; \eta_p^2 = 0.280$ ).



**Рис. 2.** Зависимость успешности решения задач “предмет–контекст” (П–К) и “предмет–предмет” (П–П) от возраста.

По оси абсцисс отложен возраст в годах; по оси ординат — средний по возрастной группе показатель успешности Асс (доля правильных ответов). Значения показателя Асс отмечены кружочками для П–К и треугольниками для П–П. Столбики ошибок соответствуют стандартной ошибке среднего.



**Рис. 3.** Зависимость длительности движения от возраста задач “предмет–контекст” (П–К) и “предмет–предмет” (П–П).

По оси абсцисс отложен возраст в годах; по оси ординат – средняя по возрастной группе длительность движения  $MT$  в секундах. Значения  $MT$  отмечены кружочками для П–К и треугольниками для П–П. Столбики ошибок соответствуют стандартной ошибке среднего.

**Временные показатели.** Каждый из временных показателей,  $LT$  (латентное время покидания исходной позиции) и  $MT$  (длительность движения от ухода из исходной позиции до ответа), был подвергнут дисперсионному анализу *rmANOVA* с внутрииндивидуальным фактором ЗАДАЧА (П–К, П–П) и межиндивидуальными факторами ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА (3, 4, 5, 6) и ПОЛ (ж, м).

При анализе  $LT$  значимым оказалось влияние фактора ЗАДАЧА ( $F(3, 86) = 5.123$ ;  $p = 0.003$ ;  $\eta_p^2 = 0.152$ ): Латентное время  $LT$  оказалось почти в два раза больше в задаче П–П ( $1.699 \pm 1.006$  мс), чем в П–К ( $0.988 \pm 0.836$  мс). При этом анализ  $LT$  не выявил значимых влияний ни возраста, ни пола детей; незначимым оказалось также взаимодействие факторов ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА и ПОЛ.

Анализ величины  $MT$  (рис. 3) выявил значимое влияние факторов ЗАДАЧА ( $F(1, 83) = 21.211$ ;  $p < 0.0001$ ;  $\eta_p^2 = 0.204$ ), ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ( $F(3, 83) = 5.228$ ;  $p = 0.002$ ;  $\eta_p^2 = 0.159$ ) и ПОЛ

( $F(1, 83) = 4.447$ ;  $p = 0.038$ ;  $\eta_p^2 = 0.051$ ). Кроме того, значимыми оказались взаимодействия ЗАДАЧА  $\times$  ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ( $F(3, 83) = 3.549$ ;  $p = 0.018$ ;  $\eta_p^2 = 0.114$ ), ЗАДАЧА  $\times$  ПОЛ ( $F(1, 83) = 5.124$ ;  $p = 0.026$ ;  $\eta_p^2 = 0.058$ ) и тройное взаимодействие ЗАДАЧА  $\times$  ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА  $\times$  ПОЛ ( $F(3, 83) = 2.858$ ;  $p = 0.042$ ;  $\eta_p^2 = 0.094$ ).

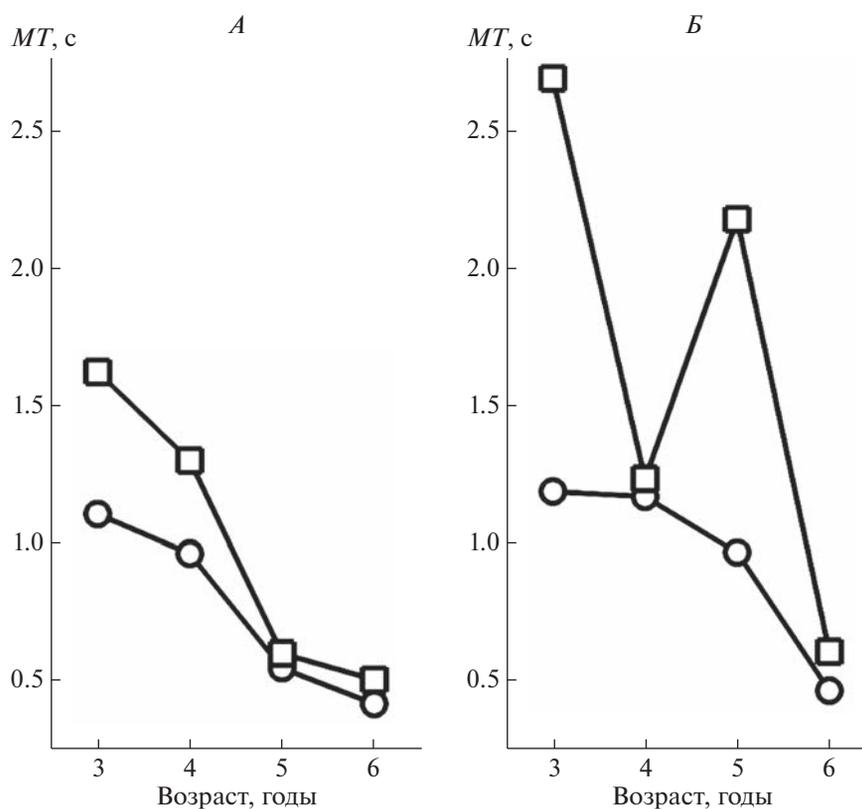
Влияние пола на величину  $MT$  иллюстрирует рис. 4. Поскольку двойное и тройное взаимодействие, включающие фактор ПОЛ, оказалось статистически значимым, был выполнен *post hoc* дисперсионный анализ с факторами ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА и ПОЛ отдельно для  $MT$  в задаче П–К и задаче П–П. Оказалось, что в задаче П–К единственным значимым фактором является ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ( $F(3, 87) = 2.753$ ;  $p = 0.004$ ). В то же время, в задаче П–П и фактор ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ( $F(3, 83) = 5.010$ ;  $p = 0.003$ ) и фактор ПОЛ ( $F(1, 83) = 5.616$ ;  $p = 0.020$ ) значимо влияли на время движения  $MT$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Показанные на рис. 2 данные свидетельствуют о различии возрастной динамики показателя успешности Асс в задачах П–К и П–П. Хотя этот вывод не подтверждается наличием значимого взаимодействия факторов ЗАДАЧА и ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА, из рис. 2 видно, что основное изменение успешности решения задачи П–К происходит в период между 3 и 4 годами, в то время как у детей 4, 5 и 6 лет значения параметра Асс практически не зависят от возраста и находятся в диапазоне от 0.95 до 0.98. Результаты однофакторного дисперсионного анализа показывают, что влияние фактора ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА (4, 5, 6) на величину Асс статистически незначимо ( $F(2, 75) = 1.591$ ;  $p = 0.210$ ), и у нас нет оснований считать, что в возрастном диапазоне от 4 до 6 лет успешность решения задачи изменяется с возрастом.

В задаче П–П, как показывает график на рис. 2, наблюдается приблизительно линейное возрастание успешности от 3 до 5 лет, и только дети двух старших возрастных групп (5 и 6 лет) не отличаются по величине показателя Асс, достигающего значений 0.90–0.92. Такой характер возрастной динамики отражается в результатах статистического тестирования: для задачи П–П однофакторный дисперсионный анализ выявил значимое влияние фактора ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА (4, 5, 6) на величину Асс ( $F(2, 74) = 5.366$ ;  $p = 0.07$ ), но при этом значения Асс статистически неразличимы у детей 5 и 6 лет ( $t(42) = 0.714$ ;  $p = 0.479$ ).

Различие в успешности решения задач П–К и П–П можно связать с тем, что в задаче П–К в каждой пробе требуется обратиться к долговре-



**Рис. 4.** Зависимости длительности движения от возраста задач “предмет–контекст” (П–К) и “предмет–предмет” (П–П) для девочек (А) и для мальчиков (Б). Обозначения см. рис. 3.

менной памяти и актуализировать (активировать и использовать) тематические связи только одного предмета, тогда как репрезентация контекста задана инструкцией и уже присутствует в рабочей памяти. В задаче П–П в каждой пробе необходимо актуализировать тематические связи двух предъявляемых предметов. Если предположить, что величина Асс в задаче П–К характеризует, главным образом, вероятность  $p_1$  успешной актуализации тематических связей зрительно воспринимаемого предмета, то вероятность успешной актуализации тематических связей двух предметов  $p_2$  (при условии независимости этих двух процессов актуализации) будет равна квадрату  $p_1$ , и, таким образом, можно ожидать, что  $p_{TL} = p_{RO}^2$ . Это соотношение и в самом деле, как показывает

табл. 1, приблизительно выполняется во всех возрастных группах, кроме группы четырехлетних детей.

Еще одним потенциальным фактором, определяющим различия между задачами П–К и П–П, является степень знакомства с показанными на фотографиях предметами: в задаче П–К ребенок имел дело с обычными хорошо знакомыми предметами домашнего обихода (ботинок, лопата, молоток, мыло, ножницы, ноутбук, перчатки, шапка-ушанка, валенки, велосипед; хлеб, конфета, котлета, овощи, пирог, помидоры, кружка, ложка, тарелка, вилка), а в задаче П–П встречались также менее известные детям предметы, такие как гайка, клещи, разводной ключ и колун.

**Таблица 1.** Значения показателя успешности Асс решения задач П–К и П–П в четырех возрастных группах

Возраст, годы	3	4	5	6
Асс П–К	0.844	0.948	0.978	0.965
Асс <sup>2</sup> П–К	0.712	0.899	0.956	0.931
Асс П–П	0.746	0.828	0.901	0.919

*Примечание:* в средней строке дан квадрат величины каждой величины, показанной в первой строке.

В настоящей работе время реакции было разделено на две составляющие: на время удержания пальца на стартовой площадке  $LT$  и на время движения  $MT$  от момента отрыва от стартовой площадки до момента прикосновения к одной из площадок “Да” или “Нет”. Выполненный анализ показал, что для обеих задач П–К и П–П величина  $LT$  не зависит от возраста, хотя она неодинакова в задачах П–К и П–П. Интересно, что время  $LT$  нахождения на стартовой площадке оказалось почти в два раза больше в задаче П–П ( $1.699 \pm \pm 1.006$  мс), чем в П–К ( $0.988 \pm 0.836$  мс), что хорошо согласуется с отмеченным выше обстоятельством, что в задаче П–П необходимо опознать не один, как в П–К, а два предмета и соответственно актуализировать не один, а два паттерна тематических связей.

Следует отметить, однако, что отсутствие сокращения величины  $LT$  с возрастом не соответствует данным об увеличении с возрастом скорости обработки информации в ЦНС, индикатором чего является сокращение времени простой сенсомоторной реакции [32]. Скорее всего, в течение латентного времени  $LT$  процессы решения задач П–К П–П не завершаются, а продолжают после отрыва пальца от стартовой площадки. Анализ времени движения к цели  $MT$  подтверждает такой вывод.

В отличие от величины  $LT$  вторая составляющая времени реакции – время движения  $MT$  – демонстрирует выраженное сокращение с возрастом, что соответствует известным данным о сокращении времени движения к пространственной цели у детей по мере их взросления [33]. Однако, если бы величина  $MT$  отражала только временные затраты на движение к заранее выбранной цели (площадке “Да” или площадке “Нет”) от исходного положения пальца на стартовой площадке, то не было бы никаких оснований ожидать, что это время окажется различным для двух задач. Между тем, как видно из рис. 4, у детей 3 лет величина  $MT$  примерно в полтора раза у девочек и более чем в два раза у мальчиков больше, чем эта же величина в задаче П–К. Влияние характера задачи на время  $MT$  и одновременно отсутствие такого влияния на величину  $LT$  может свидетельствовать о том, что решение о направлении движения (к кнопке “Да” или к кнопке “Нет”) не принимается в течение латентной фазы движения  $LT$ , а принимается позже, во время движения к выбранной кнопке. В целом такое предположение представляется вполне оправданным, поскольку известно, что планирование конкурентной задачи может протекать на фоне выполнения движения, и параллельность в выполнении двух задач может приводить к замедлению обеих или одной из них [34–37]. Не исключено, что именно параллельно идущими когнитивными процессами актуализации тематических связей

предметов может объясняться иногда отмечаемое в этом эксперименте выраженное замедление движения руки к кнопке ответа или даже ее временное “зависание”.

В настоящей работе обнаружены статистически высоко значимые и существенные различия во времени движения  $MT$  между мальчиками и девочками. Сам факт наличия связанных с полом различий во временных параметрах движений к пространственной цели вполне соответствует данным литературы [38, 39], однако в нашем исследовании такое различие достигало статистической значимости только в задаче П–П. Учитывая, что сами движения (движение к пространственной цели) и условия их выполнения были идентичны в задачах П–К и П–П, различное влияние фактора пола на  $MT$  следует связать не с моторными, а с когнитивными процессами оценки наличия/отсутствия тематических отношений между предметами. Это можно рассматривать как еще одно (в дополнение к описанному выше сравнению  $LT$  и  $MT$ ) свидетельство существенного вклада процессов немоторной природы в величину  $MT$  и одновременно как указание на то, что наблюдаемая в задаче П–П разница между девочками и мальчиками в величине  $MT$  связана именно с процессами понимания тематических отношений. Хотя природа этих процессов остается неисследованной, и они, насколько авторам известно, не служили предметом экспериментальных исследований ни у взрослых, ни у детей дошкольного возраста, все же есть основания предполагать, что могут существовать связанные с полом различия в характере протекания этих процессов.

Нейрофизиологической основой связанных с полом различий в характере и эффективности различных когнитивных процессов являются различия в структурной организации мозга у двух полов [40–42]. Известно, что, по крайней мере, начиная с 6 лет, темп уменьшения с возрастом объема серого и последующего роста объема белого вещества оказывается выше у мальчиков, чем у девочек [40]. Более детальное исследование возрастных изменений объеметрических показателей отдельных структур мозга [41] указывает на существенные различия между полами в характеристиках таких важных для моторной и когнитивной деятельности структур как фронтальная и теменная кора. Пожалуй, наиболее непосредственное отношение к вопросу о понимании тематических отношений имеет работа [43], в которой показано, что женщины и мужчины различаются по характеру и силе структурных кортикальных связей в сетях, имеющих отношения к умению манипулировать предметами. Конечно, в работе [43] речь идет о зрелом мозге. Однако, как показывает исследование [44], различия между полами в эффективности и мозговом обеспечении решения когнитивных задач обнаруживаются

и в возрастном диапазоне, сопоставимым с тем, что использовался в нашей работе. В работе [44] дети 4–6 лет решали стандартный адаптированный к возрасту вариант висконсинского теста на сортировку карт. Были обнаружены различия в успешности решения задачи мальчиками и девочками, а с помощью функциональной инфракрасной спектроскопии ближнего диапазона (*fNIRS*) было показано, что девочки и мальчики различаются по топографии и интенсивности метаболических процессов в пределах лобной коры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Планирование действий в реальных условиях неопределенности относительно средств достижения цели предполагает поиск релевантных цели предметов, процессов и действий. Среди прочего, может потребоваться оценка тематических связей предмета в заданном контексте или тематических связей между доступными предметами, для того чтобы выбрать подходящие из них.

Полученные в настоящей работе данные показывают, что оценка тематических связей предмета дошкольниками, особенно дошкольниками младшего возраста 3–4 лет характеризуется относительно невысокой успешностью 75–85%. Кроме того, такая оценка требует больших затрат времени, особенно в задаче П–П, где требуется установить, связаны ли тематическими отношениями два предмета. Из этого следует, что трудность в обнаружении тематических связей предметов наряду с другими факторами (например, незрелостью управляющих функций) является существенным фактором, лимитирующим способность детей 3–4 лет к когнитивному планированию, а учитывая высокие временные затраты на оценку тематической связи в условиях ограниченности рабочей памяти во времени, – к существенным ограничениям сложности плана и горизонта планирования (возможного числа его этапов – “шагов”).

Быстрый рост успешности обнаружения тематических связей предметов и заметное сокращение времени, затрачиваемого на этот процесс, ведет к тому, что уже в 5–6 лет (успешность в этом возрасте превышает 90% в задаче П–К и 95% в задаче П–П, а время сокращается более чем в 2 раза) лимитирующее влияние этого фактора на когнитивное планирование заметно снижается. Таким образом, рост эффективности обнаружения тематических связей предметов в возрастном диапазоне от 3 до 6 лет является, по-видимому, одной из причин возрастания эффективности когнитивного планирования в течение этого возрастного периода.

Зависимость от сложности задачи не только длительности латентной фазы двигательного ответа, но и длительности фазы движения (движе-

ния пальца от стартовой позиции к кнопке ответа “да” или “нет”) свидетельствует о том, что процесс актуализации тематических связей предмета не заканчивается в латентной фазе и продолжается во время выполнения движения, по крайней мере, при решении более сложной задачи П–П.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены этическим комитетом Института возрастной физиологии РАО (Москва).

**Информированное согласие.** Родители/опекуны всех детей представили добровольное письменное информированное согласие, подписанное ими после разъяснения им 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.** Авторы внесли следующий вклад в настоящую работу: А.В. Курганский осуществлял начальное планирование эксперимента, разработку программного обеспечения, анализ и обсуждение результатов эксперимента и написание текста статьи. М.Н. Захарова участвовала в разработке эксперимента и адаптации его для работы с младшими дошкольниками, а также в проведении эксперимента (сборе данных). Д.Д. Каюмов участвовал в разработке эксперимента и адаптации его для работы с младшими дошкольниками, в проведении эксперимента (сборе данных), в анализе и обсуждении полученных результатов, а также принимал участие в написании текста статьи. С.Ю. Антонова участвовала в разработке эксперимента и адаптации его для работы с младшими дошкольниками, в проведении эксперимента (сборе данных), а также анализе и обсуждении полученных результатов. Е.П. Софьина участвовала в проведении эксперимента (сборе данных), а также в обсуждении методических аспектов работы с дошкольниками.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mirman D., Landrigan J.F., Britt A.E.* Taxonomic and thematic semantic systems // *Psychol. Bull.* 2017. V. 143. № 5. P. 499.
2. *Miller G.A., Galanter E., Pribram K.A.* Plans and the Structure of Behavior. N.Y.: Holt, Rinehart and Winston, 1960. 226 p.
3. *Owen A.M.* Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives // *Prog. Neurobiol.* 1997. V. 53. № 4. P. 431.
4. *Herd S.A., Krueger K.A., Kriete T.E. et al.* Strategic cognitive sequencing: a computational cognitive neurosci-

- ence approach // *Comput. Intell. Neurosci.* 2013. V. 2013. P. 149329.
5. *Best J.R., Miller P.H.* A developmental perspective on executive function // *Child. Dev.* 2010. V. 81. № 6. P. 1641.
  6. *McCormack T., Atance C.* Planning in young children: A review and synthesis // *Dev. Rev.* 2011. V. 31. № 1. P. 1.
  7. *Anderson P.J., Reidy N.* Assessing executive function in preschoolers // *Neuropsychol. Rev.* 2012. V. 22. № 4. P. 345.
  8. *Diamond A.* Executive functions // *Annu. Rev. Psychol.* 2013. V. 64. P. 135.
  9. *Курганский А.В.* Оценка управляющих функций у детей 3–6 лет: состояние, проблемы, перспективы // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2021. Т. 71. № 4. С. 468.
  10. *Pezzulo G., Cisek P.* Navigating the affordance landscape: Feedback control as a process model of behavior and cognition // *Trends Cogn. Sci.* 2016. V. 20. № 6. P. 414.
  11. *Osiurak F., Rossetti Y., Badets A.* What is an affordance? 40 years later // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 77. P. 403.
  12. *Collette C., Bonnotte I., Jacquemont C. et al.* The Development of Object Function and Manipulation Knowledge: Evidence from a Semantic Priming Study // *Front. Psychol.* 2016. V. 7. P. 1239.
  13. *Estes Z., Golonka S., Jones L.L.* Thematic thinking: The apprehension and consequences of thematic relations / *Psychology of Learning and Motivation.* Elsevier, 2011. V. 54. P. 249.
  14. *Rissman L., Majid A.* Thematic roles: Core knowledge or linguistic construct? // *Psychon. Bull. Rev.* 2019. V. 26. № 6. P. 1850.
  15. *Perraudin S., Mounoud P.* Contribution of the priming paradigm to the understanding of the conceptual developmental shift from 5 to 9 years of age // *Dev. Sci.* 2009. V. 12. № 6. P. 956.
  16. *Landrigan J.F., Mirman D.* The cost of switching between taxonomic and thematic semantics // *Mem. Cognit.* 2018. V. 46. № 2. P. 191.
  17. *Kalénine S., Peyrin C., Pichat C. et al.* The sensory-motor specificity of taxonomic and thematic conceptual relations: a behavioral and fMRI study // *Neuroimage.* 2009. V. 44. № 3. P. 1152.
  18. *Schwartz M.F., Kimberg D.Y., Walker G.M. et al.* Neuro-anatomical dissociation for taxonomic and thematic knowledge in the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. V. 108. № 20. P. 8520.
  19. *Lewis G.A., Poeppel D., Murphy G.L.* The neural bases of taxonomic and thematic conceptual relations: an MEG study // *Neuropsychologia.* 2015. V. 68. P. 176.
  20. *Geng J., Schnur T.T.* Role of features and categories in the organization of object knowledge: Evidence from adaptation fMRI // *Cortex.* 2016. V. 78. P. 174.
  21. *Xu Y., Wang X., Wang X. et al.* Doctor, Teacher, and Stethoscope: Neural Representation of Different Types of Semantic Relations // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. № 13. P. 3303.
  22. *Thye M., Geller J., Szaflarski J.P., Mirman D.* Intracranial EEG evidence of functional specialization for taxonomic and thematic relations // *Cortex.* 2021. V. 140. P. 40.
  23. *Tsagaridis K., Watson C.E., Jax S.A., Buxbaum L.J.* The role of action representations in thematic object relations // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 140.
  24. *Kahrs B.A., Lockman J.J.* Tool Using // *Child. Dev. Perspect.* 2014. V. 8. № 4. P. 231.
  25. *Alessandrini N., Rodríguez C.* The development of categorisation and conceptual thinking in early childhood: methods and limitations // *Psicol. Reflex. Crit.* 2020. V. 33. № 1. P. 17.
  26. *Zuniga-Montanez C., Kita S., Aussems S., Krott A.* Beyond the shape of things: Infants can be taught to generalize nouns by objects' functions // *Psychol. Sci.* 2021. V. 32. № 7. P. 1073.
  27. *Fenson L., Vella D., Kennedy M.* Children's knowledge of thematic and taxonomic relations at two years of age // *Child. Dev.* 1989. V. 60. № 4. P. 911.
  28. *Shylaja K.R., Manjula R.* Assessment of thematic relations in 2–4 years normally developing children // *J. Commun. Disord. Deaf Stud. Hearing Aids.* 2016. V. 4. P. 1.
  29. *Waxman S.R., Namy L.L.* Challenging the notion of a thematic preference in young children // *Dev. Psychol.* 1997. V. 33. № 3. P. 555.
  30. *Blaye A., Bonthoux F.* Thematic and taxonomic relations in preschoolers: The development of flexibility in categorization choices // *Br. J. Dev. Psychol.* 2001. V. 19. P. 395.
  31. *Barrouillet P., De Paepe A., Langerock N.* Time causes forgetting from working memory // *Psychon. Bull. Rev.* 2012. V. 19. № 1. P. 87.
  32. *Kiselev S., Espy K.A., Sheffield T.* Age-related differences in reaction time task performance in young children // *J. Exp. Child. Psychol.* 2009. V. 102. № 2. P. 150.
  33. *Bourgeois F., Hay L.* Information processing and movement optimization during development: kinematics of cyclical pointing in 5- to 11-year-old children // *J. Mot. Behav.* 2003. V. 35. № 2. P. 183.
  34. *Hiraga C.Y., Garry M.I., Carson R.G., Summers J.J.* Dual-task interference: attentional and neurophysiological influences // *Behav. Brain Res.* 2009. V. 205. № 1. P. 10.
  35. *Janczyk M., Kunde W.* Dual tasking from a goal perspective // *Psychol. Rev.* 2020. V. 127. № 6. P. 1079.
  36. *Löhr-Limpens M., Göhringer F., Schenk T.* Dual-task interference in action programming and action planning – Evidence from the end-state comfort effect // *Acta Psychol. (Amst).* 2022. V. 228. P. 103637.
  37. *Schach S., Lindner A., Braun D.A.* Bounded rational decision-making models suggest capacity-limited concurrent motor planning in human posterior parietal and frontal cortex // *PLoS Comput. Biol.* 2022. V. 18. № 10. P. e1010585.
  38. *Venetsanou F., Kambas A.* Motor proficiency in young children: A closer look at potential gender differences // *SAGE Open.* 2016. V. 6. P. 1.
  39. *Navarro-Patón R., Lago-Ballesteros J., Arufe-Giráldez V. et al.* Gender differences on motor competence in 5-year-old preschool children regarding relative age //

- Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. V. 18. № 6. P. 3143.
40. *De Bellis M.D., Keshavan M.S., Beers S.R. et al.* Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence // *Cereb. Cortex.* 2001. V. 11. № 6. P. 552.
41. *Koolschijn P.C., Crone E.A.* Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2013. V. 5. P. 106.
42. *Kaczurkin A.N., Raznahan A., Satterthwaite T.D.* Sex differences in the developing brain: insights from multimodal neuroimaging // *Neuropsychopharmacology.* 2019. V. 44. № 1. P. 71.
43. *Lee D., Son T.* Structural connectivity differs between males and females in the brain object manipulation network // *PLoS One.* 2021. V. 16. № 6. P. e0253273.
44. *Shinohara I., Moriguchi Y.* Are there sex differences in the development of prefrontal function during early childhood? // *Dev. Psychobiol.* 2021. V. 63. № 4. P. 641.

## The Effectiveness of Detecting Thematic Relations of Objects in 3–6 Years Old Children

**A. V. Kurgansky<sup>a, b, \*</sup>, M. N. Zakharova<sup>a, c, d</sup>, D. D. Kayumov<sup>a</sup>, S. Yu. Antonova<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Developmental Physiology of RAE, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*The Institute of Social Sciences, RANEPa, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Multidisciplinary Psychological Center “Territory of happiness”, Moscow, Russia*

<sup>d</sup>*Institute of Developmental Neuropsychology, Moscow, Russia*

\*E-mail: akurg@yandex.ru

In this work, the ability of preschoolers aged 3–6 to detect and understand the thematic connections of objects was assessed. Children (95 children; 53 girls and 42 boys) of four age groups of 3, 4, 5 and 6 years old (respectively, 17, 33, 18 and 27 children) solved two tasks aimed at the detection of thematic relations of objects within the framework of the standard “yes–no” procedure. In the first task, it was required to indicate whether the image of the shown object was relevant to a given context (the “object–context” task, O–C), and in the second – whether two objects were related thematically (the “object–object” task, O–O). A touch screen computer was used to present images and record motor responses. For each task, we measured the accuracy scores (the proportion of correct responses) and the delay in the motor response “yes” or “no” relative to the moment the image was presented (reaction time). Two components of the reaction time were analyzed separately: the duration of the latent phase and the duration of the overt movement towards the response button. With age, the accuracy of solving both tasks increased, and the time required to discover the thematic connection (reaction time) decreased. At the same time, the accuracy scores were lower, and the detection time was longer in the O–O task compared to the O–C. The gender of the child did not affect the accuracy value, and affected only the duration of the motor (but not the latent) phase of the motor response, and only in the O–O task. The data obtained show that (i) the O–O task is more difficult than the O–C task, and that this may be due to the necessity to activate the thematic links of two objects in the O–O task instead of just one, as in the O–C task, and (ii) the process of activation of thematic links probably does not end in the latent phase of the motor response and continues during its movement phase. The question of the extent to which the success and duration of the process of detecting the thematic links of objects can limit the success of cognitive planning in preschoolers aged 3–6 is also discussed.

*Keywords:* cognitive planning, thematic relations, preschool children.

УДК 612.821

## ВЛИЯНИЕ СЛУХОВОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ МАСКИРОВКИ НА МЕЖПОЛУШАРНУЮ АСИММЕТРИЮ ВЫЗВАННЫХ ОТВЕТОВ

© 2023 г. Л. Б. Шестопалова<sup>1</sup>\*, Е. А. Петропавловская<sup>1</sup>, Д. А. Саликова<sup>1</sup>, В. В. Семенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: shestopalovalb@infran.ru, shestolido@mail.ru

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 26.01.2023 г.

Принята к публикации 21.02.2023 г.

Работа направлена на исследование межполушарной асимметрии электрической активности мозга в условиях слуховой пространственной маскировки. Используются неподвижные маскиры различной латерализации и движущиеся тестовые сигналы. Пространственные эффекты создавали за счет межшумных различий по интенсивности. Регистрировали ответы на включение сигнала (*ON*-ответ), на начало движения (*motion-onset response*, *MOR*) и на выключение сигнала (*OFF*-ответ) при предъявлении на фоне маскира и в тишине. Для построения топограмм и анализа асимметрии измеряли амплитуды каждого компонента реакции, усредненные в симметричных электродных кластерах левого и правого полушарий. Анализ *ON*-ответов показал, что волна *N1* демонстрирует контралатеральное преобладание при предъявлении сигнала в тишине, а при маскировке контралатеральность усиливается. Межполушарная асимметрия компонента *P2* отсутствовала при предъявлении сигнала в тишине, а во всех комбинациях маскира и сигнала амплитуда *P2* была больше в правом полушарии. Асимметрия обоих компонентов была максимальной при разнесении маскира и начального участка сигнала на 180 град. Напротив, в реакции на начало движения (*MOR*) асимметрия проявлялась только в тишине: волна *sN1* была более выражена на стороне, контралатеральной сигналу. Топография *OFF*-ответа не зависела от присутствия маскира.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, вызванные потенциалы, латерализация, маскировка, асимметрия.

**DOI:** 10.31857/S0131164622600811, **EDN:** XBLNJV

Важнейшими признаками, по которым слуховая система человека определяет азимутальное положение источников звука, являются межшумная задержка по времени ( $\Delta T$ ) и/или межшумные различия по интенсивности ( $\Delta I$ ). Известны две базовые концепции, описывающие проявления функциональной асимметрии при обработке пространственных признаков звуковых сигналов: контралатеральное доминирование (большая роль отводится полушарию мозга, контралатеральному стороне звуковой стимуляции) и правостороннее доминирование (преобладающая роль приписывается правой слуховой коре). Обе концепции получили значительное количество экспериментальных подтверждений [1]. В то же время имеются свидетельства более сложной картины латерализации мозговой активности, получившей название “модель игнорирования” (*neglect model*) и описывающей различия в степени контралатеральности между левой и правой слуховой корой [2]. Согласно этой модели, правое полушарие реагирует на звуковые сигналы с левой и с правой стороны, создавая глобальное представление акустического пространства, тогда как левое полушарие реагирует в основном на сигналы, поступающие из контралатеральной (правой) стороны простран-

ства (неподвижные сигналы: [3–5]; движущиеся сигналы: [6, 7]; угловые смещения за счет переключения динамиков: [8]).

В реальной звуковой среде человек сталкивается с необходимостью ориентироваться в потоке звуков, приходящих одновременно от разных источников. Если восприятие одного сигнала ухудшается в присутствии других сигналов, то такое ухудшение восприятия называют маскировкой. Пространственная маскировка наиболее выражена, когда межшумные различия (по времени, фазе или интенсивности) в маскире и сигнале близки. Когда пространственные параметры маскира и сигнала становятся различны, и угловое расстояние между ними растет, наблюдается освобождение от маскировки (*spatial release from masking*, *SRM* [9]).

Большая часть работ, посвященных освобождению от маскировки, выполнена с применением неподвижных сигналов [9]. Литература относительно маскировки стимулов с изменяющимися пространственными признаками образует мозаичную картину. Имеются экспериментальные свидетельства того, что движение звукового стимула приводит к улучшению его обнаружения по сравнению с неподвижным сигнала-

лом, расположенным в его начальной точке [10, 11]. Было установлено, что при введении в тестовый сигнал изменений  $\Delta T$  в середине, в начале или в конце сигнала, наиболее сильной маскировке дихотическим маскером ( $\Delta T = 0$ ,  $\Delta I = 0$ ) подвержены сигналы с  $\Delta T = 0$  в начале. При введении изменяющихся междушумных различий по интенсивности ( $\Delta I$ ) уровень маскировки не зависел от того, в какой части стимула величина  $\Delta I$  была минимальной [12]. В нескольких работах было показано, что движение само по себе, как отдельный признак, не способствовало разделению конкурирующих звуковых потоков и не являлось фактором, улучшающим распознавание тестовых стимулов [13–15]. Таким образом, до сих пор, остается невыясненным, приводит ли движение звукового стимула к улучшению его восприятия в условиях маскировки по сравнению с неподвижным сигналом.

Также во многом незавершенным остается описание нейрональных основ пространственной маскировки, в отличие от ее психофизических проявлений. В частности, представляют интерес изменения топографии активности мозга, вызванной звуковой стимуляцией в условиях пространственной маскировки и в тишине. Настоящее исследование посвящено именно этим вопросам.

Современный подход к изучению нейрональных реакций на движение звука предполагает разнесение во времени момента включения стимула и начала его движения (отсроченное движение). Это позволяет исследовать реакцию на движение отдельно от неспецифического ответа на включение звука (*ON*-ответа), показателями которого считаются компоненты вызванного потенциала N1 и P2. Ответ на начало движения (*motion-onset response*, *MOR*) состоит из раннего негативного (сN1) и последующего позитивного компонентов (сP2) [6, 16, 17]. Амплитуда компонентов сN1 и сP2 монотонно увеличивается с ростом скорости движения, а их латентность уменьшается [17–20].

Настоящая работа направлена на выяснение вопроса об изменениях топографии потенциалов мозга, вызванных стимулами с отсроченным движением в тишине и в условиях пространственной маскировки неподвижными маскерами разной латерализации. Применялась парадигма пространственной маскировки некоррелированных шумовых сигналов в условиях пассивного прослушивания. Поставлена задача проанализировать топографию вызванных ответов на включение звука (компоненты N1 и P2 *ON*-ответа), на начало его движения (сN1 и сP2 *MOR*-ответа) и на выключение звука (компоненты N1 и P2 *OFF*-ответа).

## МЕТОДИКА

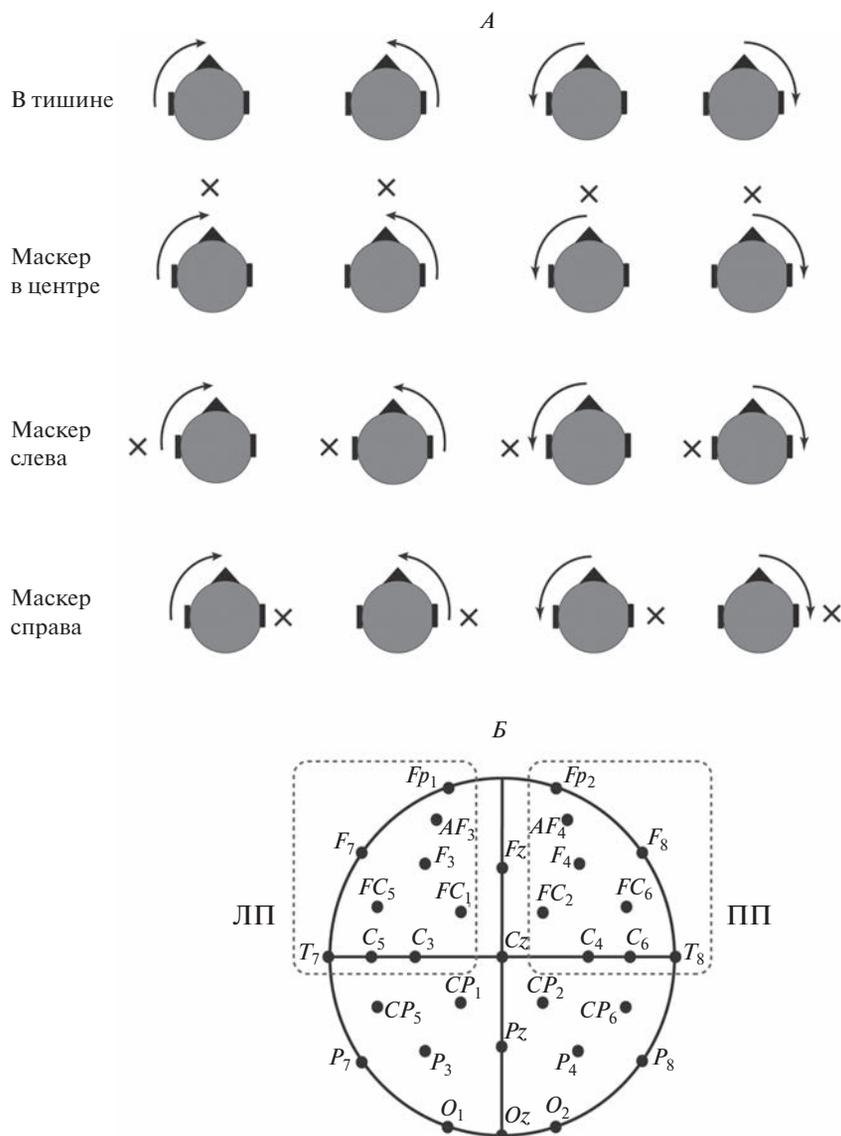
В экспериментах принимали участие 18 право- и леворуких испытуемых (6 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст  $27.8 \pm 1.4$  лет) с нормальным слухом и без истории неврологических заболеваний (по отчетам испытуемых).

*Условия эксперимента.* До участия в экспериментах все испытуемые проходили предварительное тестирование – опрос о состоянии здоровья, стандартную процедуру тональной аудиометрии и тест Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой [21] для определения коэффициента праворукости. Был установлен следующий критерий нормального слуха: отклонение моноауральных порогов слышимости от популяционной кривой менее чем на 10 дБ в диапазоне частот от 125 Гц до 10 кГц, при разнице порогов левого и правого уха не более 10 дБ в частотном диапазоне ниже 500 Гц, 5 дБ от 500 до 1500 Гц и 10 дБ выше 2 кГц.

Во время экспериментов испытуемые располагались в кресле внутри экранированной звукоизолированной камеры. Испытуемым дихотическим способом предъявляли звуковые сигналы, и при этом вели запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Во время звуковой стимуляции испытуемые читали книгу по своему выбору. Подробное описание синтеза сигналов и процедуры эксперимента изложено в нашей предыдущей работе [22].

*Стимулы.* Исходными сигналами служили два отрезка белого шума, синтезированные с частотой дискретизации 96 кГц и фильтрованные в полосе 200–10000 Гц. Шумовые посылки, используемые в дальнейшем для создания тестового и маскирующего стимулов (сигнала и маскера, соответственно), были синтезированы независимо, что обеспечивало отсутствие корреляции между ними. Это позволяет создавать два независимых слуховых образа при одновременном предъявлении стимулов, созданных на основе некоррелированных шумовых посылок. Все звуковые стимулы преобразовывали в аналоговую форму при помощи многоканальной аудиоплаты *Gina24* (*Echo Audio*, США) и предъявляли дихотически с помощью звукоизлучателей *Etymotic ER-2* (*Etymotic Research Inc.*, США). Звуководы излучателей фиксировали в слуховых проходах с помощью ушных вставок, которые обеспечивали подавление внешних шумов на 30 дБ.

Пространственное положение всех стимулов задавали величиной междушумных различий по интенсивности ( $\Delta I$ ). В эксперименте использовали три типа маскеров, различавшихся только пространственным положением ( $\Delta I = -10, 0$  и  $+10$  дБ) и обозначенных как левый, центральный и правый (рис. 1). Эти стимулы вызывали ощущение неподвижного звукового образа, расположенного вблизи левого уха, либо около средней линии головы, либо у правого уха. Длительность предъявления каждого маскера составляла 9070 мс.



**Рис. 1.** Схема взаимного расположения звукового сигнала и маскира в четырех экспериментальных условиях (А) и расположение электродов на голове испытуемого (Б).

Стрелками обозначены траектории движения звуковых стимулов, крестиками – положение маскира. Пунктиром показаны кластеры электродов для статистического анализа в левом (ЛП) и правом (ПП) полушариях мозга.

Тестовые сигналы состояли из трех фрагментов, следующих друг за другом без паузы: 1) начального стационарного участка длительностью 1000 мс с постоянной величиной  $\Delta I$ , равной 0 или  $\pm 10$  дБ, 2) участка движения длительностью 200 или 400 мс с линейным изменением  $\Delta I$  (от 0 до  $\pm 10$  дБ и от  $\pm 10$  до 0 дБ), 3) конечного стационарного участка длительностью 800 или 600 мс соответственно, с постоянной конечной величиной  $\Delta I$ , равной  $\pm 10$  или 0 дБ. Полная длительность тестового сигнала составляла 2000 мс. Данные стимулы вызывали сначала ощущение неподвижного звукового образа, а затем его плавного движения. Расчетные угловые скорости движения стимулов на втором участке, вычисленные на основе соот-

ношения “10 дБ = 90 град”, составили 450 град/с (быстрый) и 225 град/с (медленный) для длительностей участка движения 200 или 400 мс соответственно. Выбор диапазона скоростей определяли граничными условиями формирования потенциала *MOR*: нижняя граница расчетной скорости при дихотической стимуляции составляет приблизительно 90 град/с [20]. Для проведения исследования были выбраны скорости, позволяющие в тишине получить выраженный электрофизиологический ответ.

В условиях одновременной маскировки тестовые стимулы предъявляли на фоне непрерывно звучащего маскира. За время звучания маскира тестовый стимул повторяли три раза. Интервал

между включением маскера и первого тестового сигнала, как и интервалы от конца одного стимула до начала другого, составляли по 770 мс. Отставление начала тестового стимула от маскера позволяло разделить реакции на включение сигнала и на включение маскера. Временная структура эпохи стимуляции в условиях обособленного предъявления тестовых стимулов (в тишине, без маскера) была точно такой же, как в условиях маскировки.

*Процедура эксперимента.* Измерение монауральных порогов и центрирование звукового образа описаны в работе [22]. Интенсивность сигнала на обоих каналах устанавливали на уровне 45 дБ над монауральными пороговыми слышимости. Интенсивность маскера превосходила тестовый стимул на 5 дБ. Суммирование тестового сигнала и маскера в условиях маскировки приводило к увеличению общей интенсивности стимулов на 6 дБ.

Тип экспериментальной серии определялся пространственным положением маскера (Центральный, Левый, Правый) и скоростью движения тестового стимула (медленный, быстрый), т.е. следовал принципу “одна серия – один маскер” и “одна серия – одна скорость”. Вид тестового стимула определялся скоростью (медленно, быстро) и направлением движения в его среднем фрагменте (от центра влево или вправо, либо слева или справа к центру). Все серии состояли из 8 видов стимулов: 4 вида стимулов без маскера и те же 4 вида в сочетании с маскером (центральным, левым или правым в разных сериях). В пределах одной серии эпохи стимуляции чередовались в квазислучайном порядке, причем эпохи без маскера повторялись по 3 раза, а эпохи с маскером – по 8 раз. Этим обеспечивалось уравнивание количества ответов для каждого вида стимулов, поскольку эпохи без маскера были одними и теми же в сериях с разным положением маскера. Межстимульный интервал от начала эпохи до начала следующей был фиксирован и составлял 10000 мс, включая паузу 930 мс между окончанием одной эпохи и началом следующей. Серии каждого типа предъявляли минимум 4 раза каждому из испытуемых. Чередование серий было рандомизировано индивидуально и по всей группе. Каждый из видов эпох с маскером был предъявлен испытуемому минимум 32 раза, что соответствовало (с учетом трехкратного повторения стимулов) предъявлению 96 тестовых сигналов каждого вида. Запись одной серии продолжалась около 8 мин. В течение одного экспериментального дня на одном испытуемом записывали по 6–8 серий. Таким образом, каждый испытуемый проходил эксперимент в течение 3–4 дней с интервалом 1–2 нед.

*Регистрация и обработка ЭЭГ.* Регистрацию ЭЭГ проводили при помощи хлорсеребряных электродов, в 32 точках по международной систе-

ме 10–20, с заменой точек отведения  $PO_3/PO_4$  на  $C_5/C_6$ . Дополнительные электроды располагали на мочках ушей. Горизонтальную и вертикальную электроокулограммы записывали при помощи электродов, установленных над правым глазом и под левым глазом, ближе к их внешнему краю. Активность регистрировали с помощью энцефалографа *ActiveTwo (Biosemi, Голландия)* и специально разработанной программы, обеспечивающей фильтрацию сигналов и запись на жесткий диск компьютера. ЭЭГ оцифровывали в полосе 0–102 Гц с частотой дискретизации 2048 Гц с последующим понижением до частоты 512 Гц.

Непрерывную запись ЭЭГ разбивали на эпохи длительностью 10000 мс. Эпохи, содержащие нестереотипные артефакты, удаляли вручную на основе визуального поиска избыточных изменений потенциала в большинстве каналов (не более 2% эпох). После этого вычисляли потенциал в каждом канале относительно усредненного потенциала всех электродов, и фильтровали в диапазоне 0.5–45 Гц. Оставшиеся артефакты удаляли при помощи метода анализа независимых компонент (*ICA*), основанного на алгоритме *infomax* и реализованного в модуле *EEGLab* среды *MATLAB* [23]. После устранения артефактов ЭЭГ восстанавливали, и в качестве референса принимали усредненный потенциал электродов на мочках ушей. Затем проводили коррекцию ЭЭГ относительно базовой линии по предстимульному участку длительностью 930 мс перед началом маскера.

*Анализ данных.* Для получения вызванных потенциалов (ВП) ЭЭГ дополнительно фильтровали в полосе 2–30 Гц. Записи ЭЭГ в каждом из 32 каналов усредняли отдельно по всем типам стимулов для каждого испытуемого. Формирование выборок для анализа ответов в каждом канале на включение (*ON*-ответ), на начало движения (*MOR*) и на выключение сигнала (*OFF*-ответ) происходило следующим образом:

1) в пределах каждой эпохи выделяли участки, соответствующие реакции на каждое из трех повторений тестового сигнала, и усредняли их между собой;

2) усредняли реакции на одинаковые стимулы в тишине, регистрируемые в качестве контроля в сериях с разным положением маскера. Таким образом, для анализа потенциала *MOR* были сформированы выборки участков ЭЭГ, содержавших ВП на начало движения, отдельно для каждой скорости и направления движения. Для каждого условия у каждого испытуемого в среднем было отобрано и усреднено  $97 \pm 1$  (среднее  $\pm$  ст. ошибка) участков ЭЭГ;

3) для анализа *ON*- и *OFF*-ответов в каждом из условий усредняли реакции на сигналы, содержавшие разные скорости во втором временном фрагменте (изменения  $\Delta I$  в течение 200 или 400 мс), а для ответов на центральные участки сигналов усредняли также реакции на разные на-

правления движения (для *ON*-ответов – влево и вправо от центра, для *OFF*-ответов – слева и справа к центру). В результате были сформированы выборки участков ЭЭГ, содержащих ВП на включение и на выключение сигнала в трех возможных положениях (слева, справа или в центре), звучащего в тишине либо на фоне левого, центрального или правого маскера. Для анализа *MOR* этого усреднения не делали.

С учетом устранения артефактов, в среднем у каждого испытуемого для дальнейшего анализа *ON*- и *OFF*-ответов было отобрано  $394 \pm 12$  участков ЭЭГ для центрального положения сигнала и по  $197 \pm 6$  участков ЭЭГ для левого и правого.

Для анализа межполушарной асимметрии вызванной активности были выделены симметричные электродные кластеры в левом ( $FC_1, Fp_1, AF_3, F_3, C_3, FC_5, C_5, F_7, T_7$ ) и правом полушарии ( $FC_2, Fp_2, AF_4, F_4, C_4, FC_6, C_6, F_8, T_8$ ) (рис. 1, Б). Индивидуальные данные ЭЭГ этих отведений усредняли в левом и правом кластере для каждого из экспериментальных условий (рис. 1, А). Для получения гранд-усредненных потенциалов в каждом условии и каждом кластере проводили усреднение по группе в целом. Для определения пиковой латентности каждого из компонентов ВП, относительно которой центрируется временное окно при измерении ВП в обоих кластерах, индивидуальные записи ЭЭГ для каждого условия и каждого события усредняли по симметричной группе 24 фронтально-центральных электродов ( $Fz, Cz, Fp_1, AF_3, F_3, F_7, FC_1, FC_5, C_3, C_5, T_7, CP_1, CP_5, Fp_2, AF_4, F_4, F_8, FC_2, FC_6, C_4, C_6, T_8, CP_2$  и  $CP_6$ ).

В левом и правом кластерах индивидуальные значения средних амплитуд компонентов N1, P2 и N2 *ON*- и *OFF*-ответов, а также компонентов сN1 и сP2 *MOR*, определяли в окне шириной 50 мс, центрированном на соответствующем пике потенциала, усредненного по всей выборке ( $n = 18$ ) и по группе 24 электродов. Измеренные амплитуды *ON*- и *OFF*-ответов подвергали 3-факторному дисперсионному анализу (*repeated measures ANOVA, rmANOVA*) с факторами Маскер (без маскера, левый, центральный, правый), Сигнал (левый, центральный, правый) и Полушарие (левое, правое). Амплитуды компонентов сN1 и сP2 *MOR* подвергали 4-факторному дисперсионному анализу (*repeated measures ANOVA, rmANOVA*) с факторами Маскер (без маскера, левый, центральный, правый), Скорость сигнала (быстро, медленно), Направление (от центра влево, от центра вправо, слева к центру, справа к центру) и Полушарие (левое, правое). Для всех компонентов реакции межполушарную асимметрию рассматривали как взаимодействия, включающие фактор Полушарие.

При отклонении данных от сферичности применяли поправку к степеням свободы Гринхауза-Гайссера. При проведении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Все

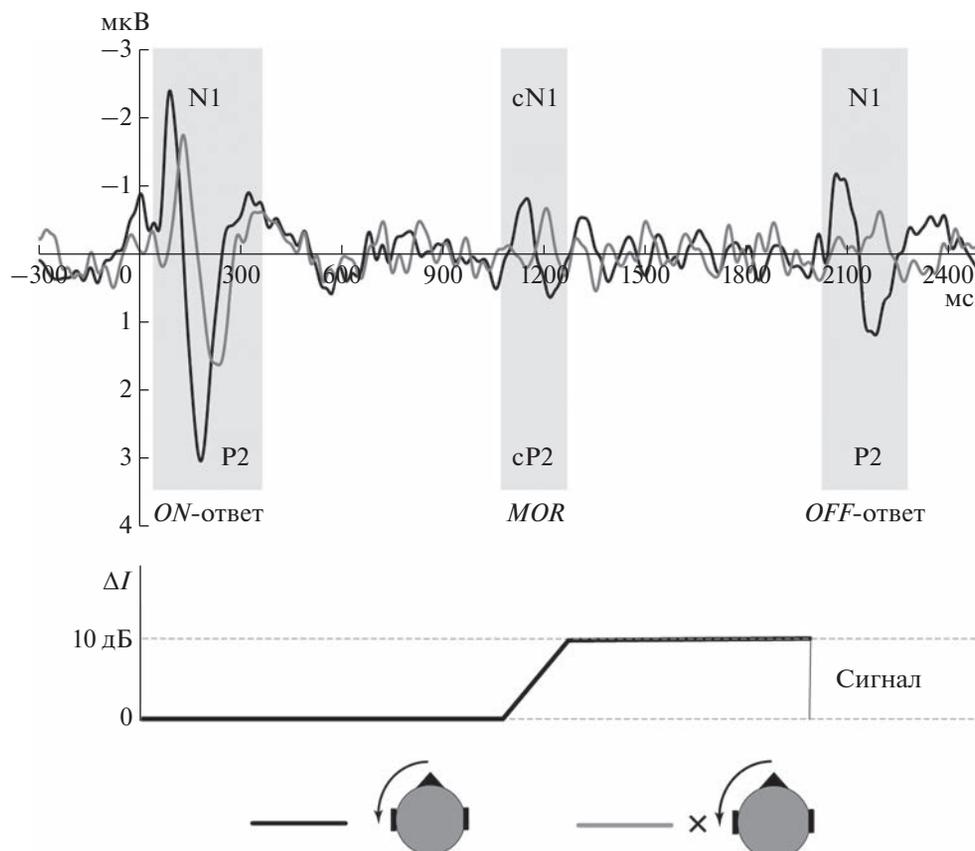
сравнения проводили с уровнем значимости  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*ВП на тестовый сигнал в условиях маскировки.* Пример ВП в реакции на тестовый сигнал, предъявленный в тишине или на фоне маскера, приведен на рис. 2. Маскировка оказывала существенное влияние как на амплитуду, так и на латентность основных колебаний ВП. Компоненты N1, P2 и N2 в условиях маскировки развивались позже и достигали меньшей величины, чем в реакции на сигнал в тишине. Подробное исследование влияния пространственной маскировки на параметры ВП описано в работе [22].

*Межполушарная асимметрия ON-ответа.* Пространственное распределение амплитуд компонентов N1 и P2 *ON*-ответа существенно изменялось в зависимости от взаимного расположения сигнала и маскера (рис. 3 и 4). Количественная оценка межполушарной асимметрии реакций на тестовый сигнал в тишине и в условиях маскировки проводилась путем сравнения амплитуд основных компонентов ВП в реакциях левого и правого электродных кластеров ( $FC_1, Fp_1, AF_3, F_3, C_3, FC_5, C_5, F_7, T_7$  и  $FC_2, Fp_2, AF_4, F_4, C_4, FC_6, C_6, F_8, T_8$ ). Дисперсионный анализ (*rmANOVA*) средних амплитуд компонентов N1, P2 и N2 (Маскер (без маскера, левый, центральный, правый)  $\times$  Сигнал (левый, центральный, правый)  $\times$  Полушарие (левое, правое)) выявил значимые главные эффекты Маскера и Сигнала для всех трех компонентов. Результаты *rmANOVA* приведены в табл. 1. Главный эффект полушария был обнаружен только для компонента P2: в правом полушарии амплитуда P2 была больше, чем в левом ( $p < 0.05$ ). Результаты попарных сравнений для 3-факторного взаимодействия показаны на рис. 3 и 4: пунктирными рамками выделены случаи достоверных различий ( $p < 0.05$ ).

Максимум волны N1 при предъявлении сигнала в тишине (рис. 3, верхний ряд) занимал фронтально-центрально-центральное положение ( $Fz, FC_1, FC_2$ ), со смещением в правое полушарие в случае левого и центрального сигнала ( $p < 0.05$  и  $p = 0.056$  в попарных сравнениях) и статистически незначимым левосторонним смещением для правого сигнала ( $p > 0.05$ ). Таким образом, при обособленном предъявлении латерализованных сигналов наблюдалась тенденция к контралатеральному доминированию волны N1, сильнее выраженная при левосторонней стимуляции. На фоне маскера, расположенного у противоположного сигналу уха (рис. 3, маскер 180 град), контралатеральность ответа N1 относительно положения сигнала ( $p < 0.05$ ) усиливалась по сравнению с ответом в тишине. При сближении сигнала и маскера на 90 град в случае латерализованных сигналов контралатеральное доминирование оставалось ста-



**Рис. 2.** Пример вызванных потенциалов в реакции на тестовый сигнал без маскира (черная кривая) и в присутствии маскира (серая кривая).

Усреднение по группе 24 фронтально-центральных электродов и по всей выборке испытуемых ( $n = 18$ ). В нижней части – схематическое изображение тестового звукового сигнала относительно времени развития вызванного ответа.

статистически значимым только для левого сигнала (с центральным маскиром,  $p < 0.05$ ), а в случае центрального сигнала сохранялось правостороннее доминирование в присутствии только правого маскира ( $p < 0.05$ ). При совпадении положения сигнала и маскира (рис. 3, маскир 0 град) наблюдалось слабое контралатеральное (правостороннее) доминирование реакции на левый сигнал и на фоне левого маскира ( $p = 0.054$ ).

Максимум компонента P2 демонстрировал асимметричное расположение только в условиях маскировки (рис. 4). Статистическая значимость межполушарных различий ( $p < 0.05$ ) наблюдалась в тех же пространственных комбинациях, что и у компонента N1 (см. пункт на рис. 3 и 4), но в отличие от N1 смещение фокуса P2 было всегда

правосторонним. Фокус активности компонента N2 оставался во фронтально-центральной позиции независимо от условий маскировки. Дисперсионный анализ (*rmANOVA*) не выявил значимых межполушарных различий амплитуд N2 ( $p > 0.05$ ). Хотя взаимодействие Маскир  $\times$  Полушарие достигло уровня значимости ( $p < 0.05$ ), оно не подтвердилось в последующих попарных сравнениях.

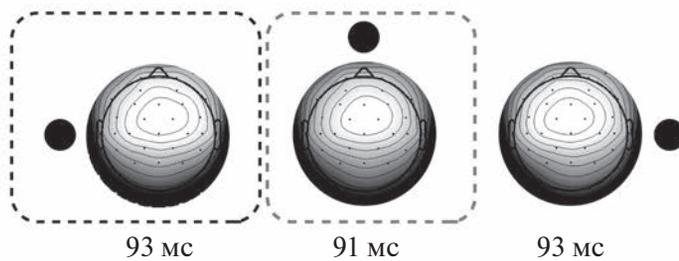
*Межполушарная асимметрия MOR.* Взаимное расположение сигнала и маскира оказывало влияние на пространственное распределение только негативного компонента MOR – волны cN1. Результаты дисперсионного анализа (*rmANOVA*) средних амплитуд cN1 (Маскир (без маскира, левый, центральный, правый)  $\times$  Скорость сигнала (быстро, медленно)  $\times$  Направление (от центра

**Рис. 3.** Топография амплитуды компонента N1 ответа на включение (ON-ответ) в четырех условиях: в тишине, а также при разном взаимном расположении маскира и сигнала (гранд-усреднение,  $n = 18$ ).

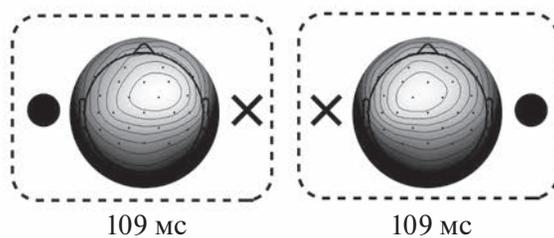
Для построения топограмм использованы амплитуды N1 в каждом отведении, усредненные в окне шириной 50 мс, центрированном на пике соответствующего ответа, усредненного по группе 24 фронтально-центральных электродов. Пиковые латентности, использованные для центрирования временных окон, приведены под топограммами. Градентная шкала показывает величину ответа (мкВ). Кружками обозначены начальные точки траекторий движущихся сигналов, крестиками показано положение маскира. Черным пунктиром обозначены статистически значимые межполушарные различия, серым пунктиром – случаи пограничной статистической значимости.

ОН-ответ N1

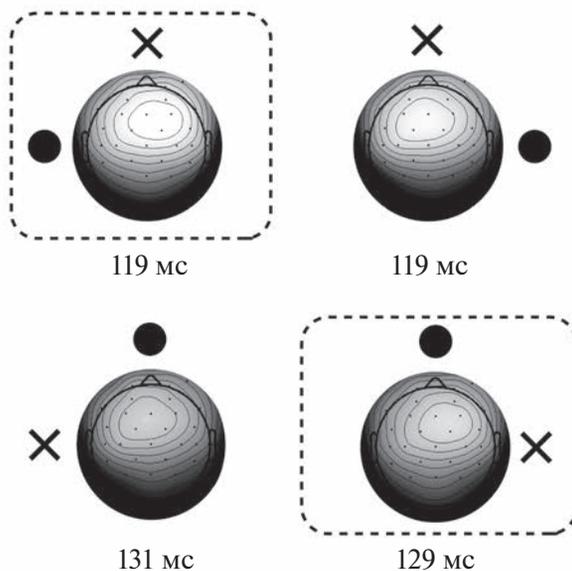
В тишине



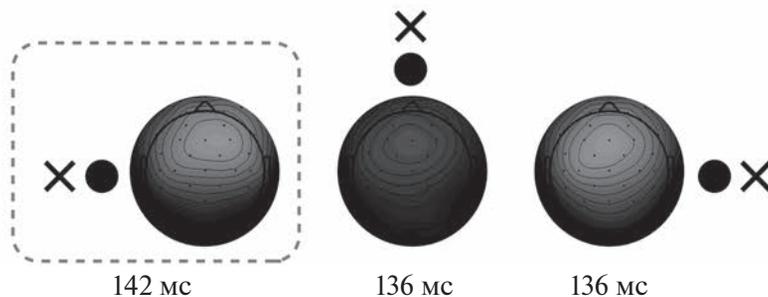
Маскер 180 град

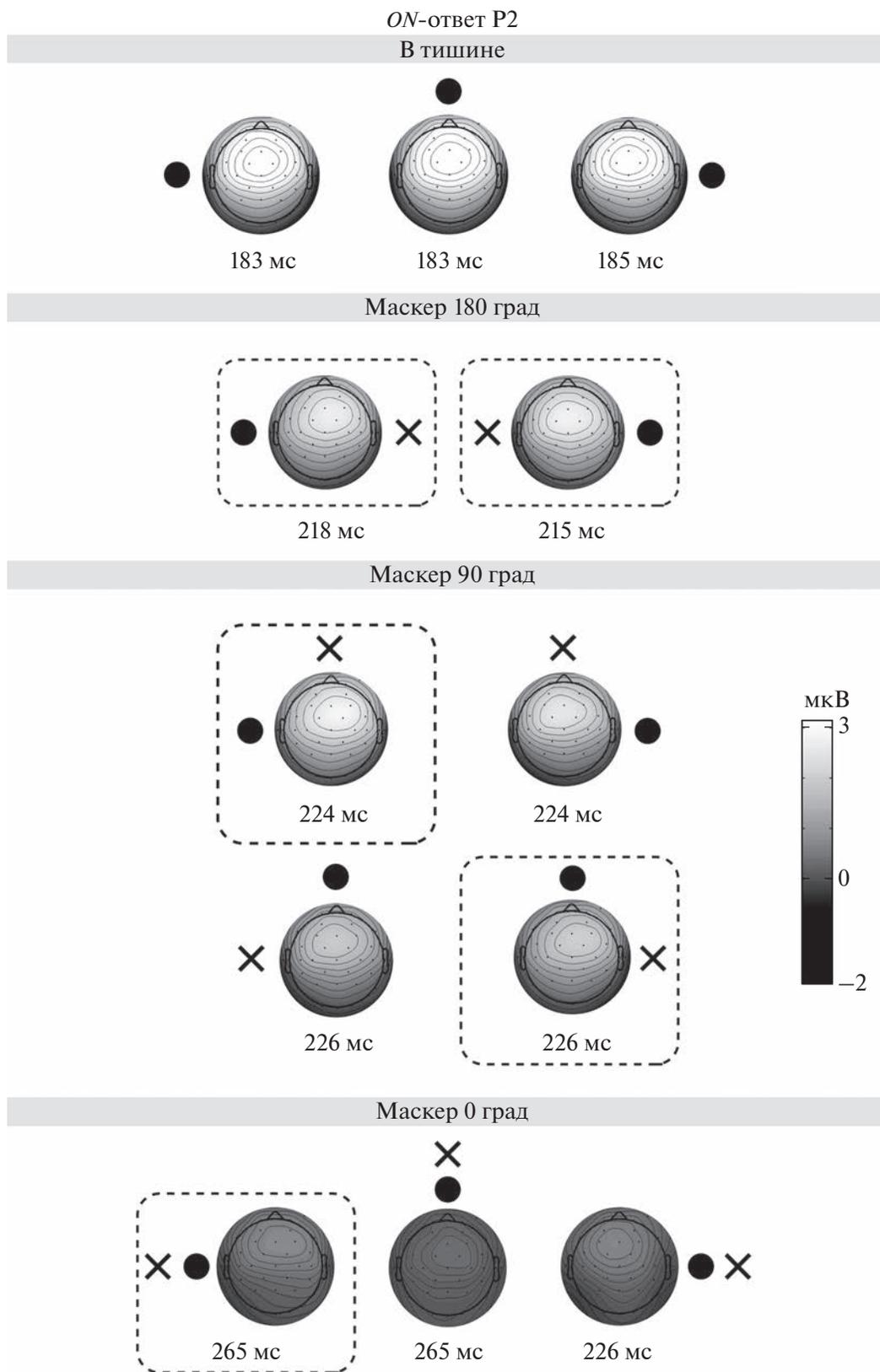


Маскер 90 град



Маскер 0 град





**Рис. 4.** Топография амплитуды компонента P2 ответа на включение (*ON*-ответ) в четырех условиях: в тишине, а также при разном взаимном расположении маскера и сигнала (гранд-усреднение,  $n = 18$ ). Остальные обозначения см. рис. 3.

**Таблица 1.** Результаты ( $F$ ,  $p$  и эpsilon) 3-факторной *rmANOVA* средних амплитуд компонентов N1, P2 и N2 в реакциях на тестовый сигнал

Факторы ANOVA ( <i>df</i> )	N1		P2		N2	
	$F$	$p$	$F$	$p$	$F$	$p$
Маскер (3, 51)	34.94	<0.001 $\epsilon = 0.46$	110.92	<0.001 $\epsilon = 0.57$	15.20	<0.001 $\epsilon = 0.69$
Сигнал (2, 34)	46.44	<0.001 $\epsilon = 0.82$	19.23	<0.001 $\epsilon = 0.80$	4.82	<0.05 $\epsilon = 0.76$
Полушарие (1, 17)	3.41	0.08	7.51	<0.05	1.62	0.22
Маскер $\times$ Сигнал (6, 102)	39.44	<0.001 $\epsilon = 0.31$	66.66	<0.001 $\epsilon = 0.41$	9.94	<0.001 $\epsilon = 0.67$
Маскер $\times$ Полушарие (3, 51)	8.66	<0.001 $\epsilon = 0.81$	0.89	0.42 $\epsilon = 0.68$	3.17	<0.05 $\epsilon = 0.82$
Сигнал $\times$ Полушарие (2, 34)	31.26	<0.001 $\epsilon = 0.69$	8.72	<0.01 $\epsilon = 0.71$	2.87	0.08 $\epsilon = 0.92$
Маскер $\times$ Сигнал $\times$ Полушарие (6, 102)	2.10	0.09 $\epsilon = 0.65$	8.08	<0.001 $\epsilon = 0.76$	1.37	0.25 $\epsilon = 0.71$

*Примечание:* факторами ANOVA были Маскер (без маскера, левый, центральный, правый), Сигнал (левый, центральный, правый) и Полушарие (левое, правое). Степени свободы (*df*) приведены в названиях строк (степень свободы эффекта и степень свободы ошибки). Отличные от единицы величины поправок Гринхауза-Гайссера приведены под соответствующими величинами  $p$ .

влево, от центра вправо, слева к центру, справа к центру)  $\times$  Полушарие (левое, правое)) приведены в табл. 2.

Обнаружены главные эффекты Скорости ( $F(1, 17) = 36.40$ ,  $p < 0.001$ ), Направления ( $F(2.1, 36.4) = 5.22$ ,  $p < 0.01$ ) и Полушария ( $F(1, 17) = 5.90$ ,  $p < 0.05$ ). Главный эффект Полушария отражал большую активность в правом полушарии. Значимый эффект межполушарной асимметрии проявлялся только во взаимодействии Направление  $\times$  Полушарие ( $F(2.9, 48.6) = 2.94$ ,  $p < 0.05$ ). Согласно попарным сравнениям, амплитуда сN1 в правом электродном кластере была больше, чем в левом, при движении справа налево (от правого уха к центру и от центра к левому уху,  $p < 0.05$ ). Однако при таких сравнениях не выявляется вклад маскировки в асимметрию, поэтому целесообразно рассматривать трехфакторное взаимодействие Маскер  $\times$  Направление  $\times$  Полушарие ( $F(6.2, 104.7) = 1.63$ ,  $p > 0.05$ ). Это взаимодействие в целом не значимо, но в попарных сравнениях обнаружено высоко значимое различие ( $p < 0.001$ ): только в отсутствие маскера при движении сигнала от центра влево амплитуда сN1 была больше в правом полушарии, чем в левом (рис. 5). Во всех остальных условиях межполушарные различия были далеки от уровня значимости ( $p > 0.05$ ).

Аналогичный анализ (*rmANOVA*) средних амплитуд волны сP2 показал, что фактор Полушарие не был значимым и не входил ни в одно значимое взаимодействие ( $p > 0.05$ ). Фронтально-центрального распределение сP2 не изменялось ни при каких экспериментальных условиях.

*Межполушарная асимметрия OFF-ответа.* Дисперсионный анализ (*rmANOVA*) средних амплитуд компонентов N1, P2 и N2 ответа на выключе-

ние сигнала с факторами Полушарие (левое, правое), Маскер (без маскера, левый, центральный, правый) и Сигнал (левый, центральный, правый) показал, что ни один из компонентов OFF-ответа не демонстрировал межполушарной асимметрии ( $p > 0.05$ ): их пространственное распределение оставалось фронтально-центрального вне зависимости от экспериментальных условий.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследовали межполушарную асимметрию электрической активности мозга в условиях слуховой пространственной маскировки. Использовали неподвижные маскиры разной латерализации и тестовые сигналы, соответствующие парадигме отсроченного движения. Пространственные эффекты создавали за счет межшумных различий по интенсивности. Измеряли амплитуду ВП в реакции на включение тестового сигнала, на его движение и на выключение. Согласно полученным результатам, пространственная маскировка оказывала различное влияние в разных временных интервалах вызванных реакций.

*Межполушарная асимметрия ON-ответа.* ON-ответ представлял собой ВП на включение неподвижных начальных участков сигнала, расположенных по центру или около левого/правого уха. При обособленном предъявлении сигнала (в тишине) наблюдалось контралатеральное преобладание волны N1. Этот результат находится в соответствии с данными литературы, поскольку в целом ряде работ были описаны более сильные или более ранние ответы от полушария, контралатерального сигналу [24–27]. В ситуации самой слабой маскировки, возникавшей при угловом рас-

**Таблица 2.** Результаты ( $F$ ,  $p$  и эpsilon) 4-факторной *rmANOVA* средних амплитуд компонента cN1 MOR в реакциях на движущийся тестовый сигнал

Факторы ANOVA ( $df$ )	Амплитуда cN1	
	$F$	$p$
Маскер (3, 51)	2.64	0.06, $\epsilon = 0.96$
Скорость (1, 17)	36.40	<0.001
Направление (3, 51)	5.22	<0.01, $\epsilon = 0.71$
Полушарие (1, 17)	5.90	<0.05
Маскер $\times$ Скорость (3, 51)	3.11	<0.05, $\epsilon = 0.76$
Маскер $\times$ Направление (9, 153)	39.44	<0.05, $\epsilon = 0.68$
Скорость $\times$ Направление (3, 51)	1.86	0.17, $\epsilon = 0.67$
Маскер $\times$ Скорость $\times$ Направление (9, 153)	0.87	0.50, $\epsilon = 0.51$
Маскер $\times$ Полушарие (3, 51)	0.56	0.63, $\epsilon = 0.92$
Скорость $\times$ Полушарие (1, 17)	1.82	0.20
Маскер $\times$ Скорость $\times$ Полушарие (3, 51)	0.22	0.81, $\epsilon = 0.66$
Направление $\times$ Полушарие (3, 51)	2.94	<0.05, $\epsilon = 0.95$
Маскер $\times$ Направление $\times$ Полушарие (9, 153)	1.63	0.15, $\epsilon = 0.68$
Скорость $\times$ Направление $\times$ Полушарие (3, 51)	1.64	0.20, $\epsilon = 0.83$
Маскер $\times$ Скорость $\times$ Направление $\times$ Полушарие (9, 153)	0.73	0.64, $\epsilon = 0.71$

*Примечание:* факторами ANOVA были Маскер (без маскера, левый, центральный, правый), Скорость (быстро, медленно), Направление (от центра влево, от центра вправо, слева к центру, справа к центру) и Полушарие (левое, правое). Степени свободы ( $df$ ) приведены в названиях строк (степень свободы эффекта и степень свободы ошибки). Отличные от единицы величины поправок Гринхауза-Гайссера приведены рядом с соответствующими величинами  $p$ .

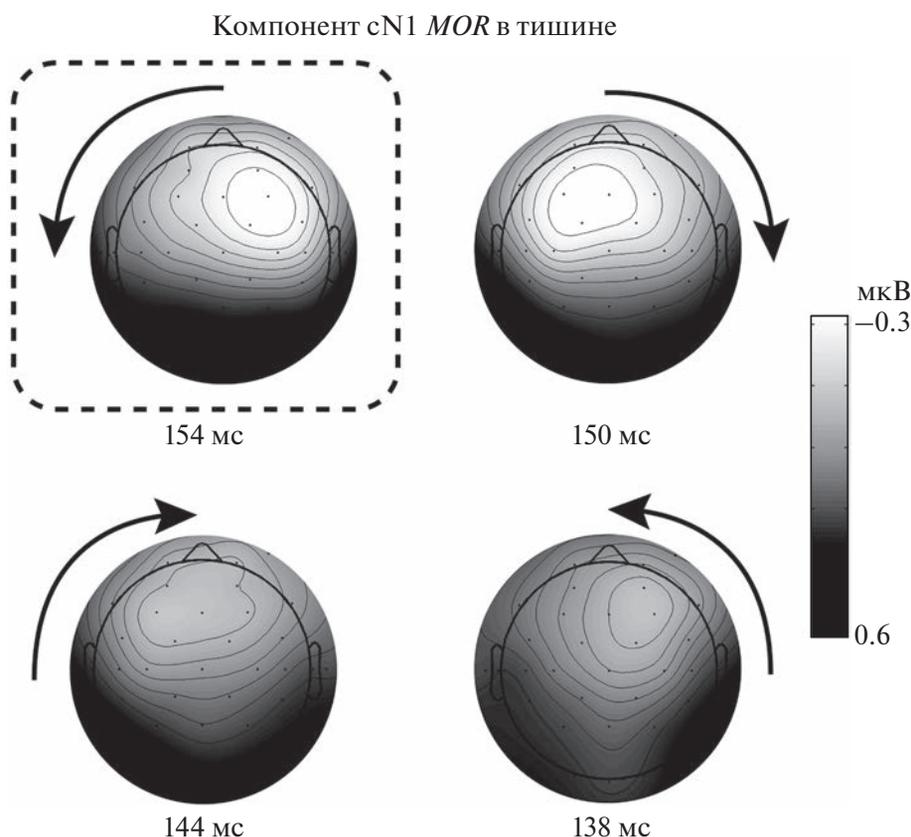
стоянии 180 град между маскером и сигналом [22], контралатеральность волны N1 относительно положения сигнала становилась сильнее. Можно сказать, что максимум N1 смещался в сторону маскера, как если бы маскер подавлял активность преимущественно на контралатеральной ему стороне. Аналогичный характер асимметрии наблюдался при угловом разнесении 90 град: правосторонний маскер подавлял ответ на центральный сигнал в большей степени в левом (контралатеральном маскеру) полушарии. При сильно выраженной маскировке, когда маскер расположен вблизи начала траектории сигнала, асимметрия практически отсутствовала.

В целом усиление асимметрии распределения N1 в условиях маскировки связано, скорее всего, именно с угловым разнесением маскера и сигнала. В начале эпохи стимуляции звучит только маскер, и реакция на него формируется за счет нейронных популяций, настроенных на соответствующие междушумные различия. Затем включение тестового сигнала в другой точке пространства создает заметное слуховое событие, и в реакцию на него вовлекаются другие нейронные группы. В результате можно наблюдать выраженный суммарный ответ (рис. 2) и контралатеральное смещение фокуса активности.

Следует также отметить, что в момент включения сигнала на фоне маскера величина прироста интенсивности в левом и правом акустическом канале различалась в зависимости от взаимного расположения сигнала и маскера. Максимальный

прирост интенсивности в канале наблюдается, когда маскер латерализуется с противоположной данному каналу стороны пространства, а сигнал — с той же стороны. Согласно нашим данным, фокус активности N1 смещается в сторону, противоположную каналу, в котором прирост интенсивности максимален. Амплитуду компонента N1 в наибольшей степени связывают с величиной изменений энергии в акустическом раздражителе [28]. Наблюдаемое усиление асимметрии N1 при маскировке позволяет предположить, что на предсознательном этапе (до переключения внимания на стимул) слуховая система использует для выделения сигнала из шума как бинауральные, так и моноуральные признаки, в то время как на уровне осознанного восприятия (после переключения внимания) происходит оценка только бинаурального признака — положения слитного звукового образа.

Компонент N1 считается показателем предсознательной обработки стимулов, тогда как волна P2 предположительно отражает переключение внимания [29]. Эти функциональные различия приводят к различиям в топографии волн N1 и P2. Межполушарная асимметрия компонента P2 отсутствовала при предъявлении сигнала в тишине, что также соответствует литературным данным [27], но проявлялась при маскировке. Однако, в отличие от компонента N1, во всех комбинациях маскера и сигнала амплитуда P2 была больше в правом полушарии. В принципе, правосторонняя асимметрия также соответствует данным литера-



**Рис. 5.** Топография амплитуды компонента сN1 ответа на движение (*MOR*) в отсутствие маскера (гранд-усреднение,  $n = 18$ ). Стрелками показаны траектории движения тестовых стимулов. Латентности указаны относительно момента начала движения. Остальные обозначения см. рис. 3.

туры, свидетельствующим о важности слуховой коры правого полушария для локализации источника звука (нейрохирургические данные: [30–32]; данные функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и магнитоэнцефалографии (МЭГ): [33–35]). Возможно, при одновременном звучании двух сигналов из разных точек пространства слуховая система решает более сложную локализационную задачу, на которую переключается непроизвольное внимание даже в условиях пассивного прослушивания. Согласно существующим представлениям, нейрональные сети, связанные с непроизвольным слуховым вниманием, способны перестраивать изначально существующую контралатеральную асимметрию слуховой системы. Активация этих сетей высокого порядка приводит к тому, что структуры правой фронтотемной коры обрабатывают сигналы, поступающие не только слева, но и с обеих сторон акустического пространства [2, 36, 37]. Можно предположить, что правосторонняя асимметрия P2 в условиях пространственной маскировки отражает именно эти процессы.

**Межполушарная асимметрия MOR.** В реакции на начало движения межполушарная асимметрия проявлялась только в тишине. Иными словами,

пространственная маскировка движущегося сигнала приводила к исчезновению различий в величине *MOR* между полушариями, при любом взаимном расположении сигнала и маскера. В отсутствие маскировки негативный компонент *MOR* (волна сN1), вызванный движением сигнала от центра влево, был более выражен в правом полушарии, т.е. на стороне, контралатеральной сигналу. Максимум сN1 был расположен в области электрода  $F_4$  (рис. 5). При движении сигнала от центра вправо максимум сN1 был смещен влево, т.е. также в контралатеральное полушарие, но область максимума захватывала среднюю линию (электроды  $F_3$ ,  $FC_1$  и  $Fz$ ), и смещение не достигало статистической значимости. Движение сигнала слева и справа к центру приводило к незначительному смещению активности в направлении, противоположном направлению движения: сдвигу влево при движении слева к центру и сдвигу вправо при движении справа к центру.

Согласно данным литературы, топография *MOR* в отсутствие маскировки, чаще всего, описывается как контралатеральное доминирование. Так, по данным [6], максимум распределения *MOR* находился в полушарии, контралатеральном направлению движения, причем ответ на движение влево

имел большую степень контралатеральности, чем на движение вправо. В этой работе движение было создано за счет линейного изменения  $\Delta T$ . В нашем предыдущем исследовании ([19]: также линейные изменения  $\Delta T$ ) топография амплитуды компонента  $sN1$  характеризовалась правосторонним фронтально-центральной максимумом реакции на движение влево и билатеральным распределением реакции на движение вправо.

Систематическое исследование латерализации  $MOR$  в тишине было выполнено в условиях свободного звукового поля [27]. В этой работе неподвижные начальные участки сигналов были локализованы слева и справа от средней линии под углом  $\pm 44$  град, а движение было направлено от них к центру или к периферии. Контралатеральное преобладание  $sN1$  определялось положением начальной точки траектории (слева или справа). Движение к центру или к периферии в левой половине акустического пространства вызывало большую активацию правого полушария. При стимуляции в правой половине пространства ситуация была иной: движение вправо (к периферии) вызывало больший ответ левого полушария, а движение влево (к центру) вызывало симметричный ответ обоих полушарий. Компонент  $sP2$  демонстрировал контралатеральность направлению движения, независимо от положения начальной точки. Движение влево в левой части пространства вызывало больший ответ правого полушария, тогда как движение вправо в правой части пространства вызывало больший ответ слева.

В настоящем исследовании движение сигнала создавалось за счет линейного изменения  $\Delta I$ . Известно, что акустические признаки, применяемые для создания пространственных эффектов (изменения  $\Delta I$  или  $\Delta T$ , передаточные функции головы или стимуляция в свободном поле) влияют не только на амплитуду и латентность компонентов  $MOR$ , но и на их пространственное распределение. Стимуляция в свободном поле или с применением передаточных функций приводила к суперпозиции эффектов контралатерального и правостороннего доминирования вызванной активности. Предполагается, что это связано с произвольным переключением внимания и с вовлечением нейрональных сетей высокого порядка [38]. Явления межполушарной асимметрии выражены сильнее в случае движения экстернализованных звуковых образов, чем при изменениях  $\Delta I$  или  $\Delta T$ . Поэтому неудивительно, что полученные нами результаты только частично соответствуют описанным в работе [27]: асимметрия волны  $sN1$  при движении от периферии к центру в нашей работе оказалась незначительной, а компонент  $sP2$  вообще не демонстрировал асимметрии.

Топография ответов на движение с разными скоростями исследована в работах *S. Getzmann* и *J. Lewald* [17, 18, 27]. Сравнение  $MOR$ , вызванного плавным движением со скоростями 90, 180 и

360 град/с, показало, что контралатеральность  $MOR$  уменьшалась при снижении скорости, а при скорости 90 град/с активация наблюдалась только в правом полушарии [17]. С другой стороны, впоследствии была описана меньшая контралатеральность  $MOR$  в реакции на мгновенное смещение стимула, чем на плавное движение [18]. В нашей предыдущей работе [19] при движении стимулов со скоростями 255 и 450 град/с не обнаружено достоверной связи межполушарной асимметрии  $MOR$  со скоростью. Согласно данным настоящего исследования, скорость сигнала также не оказывала значимого влияния на распределение  $MOR$  по поверхности головы. Таким образом, взаимосвязь скорости стимула и топографии  $MOR$  остается до конца не выясненной.

*Межполушарная асимметрия OFF-ответа.* Распределение  $OFF$ -ответа было симметричным при всех экспериментальных условиях, сохраняя максимум во фронтально-центральной области. Это свидетельствует о существенных отличиях топографии  $OFF$ -ответа от топографии  $ON$ -ответа, хотя набор пространственных положений неподвижных участков сигнала, вызывавших  $OFF$ - и  $ON$ -ответы, был одинаковым. Вероятно, разница в распределении  $ON$ - и  $OFF$ -ответов связана с их функциональными различиями. Существует точка зрения, что за реакции на включение и выключение сигнала могут быть ответственны отчасти различные популяции нейронов с различными свойствами [39–42]. Фронтально-центральное распределение  $OFF$ -ответа в принципе может возникать как результат совместной работы широко распределенной нейронной сети, активность которой направлена на перцептивную группировку стимулов [43]. Отсутствие асимметрии  $OFF$ -ответа не позволяет отнести возможные произвольные переключения слухового внимания к ключевым факторам возникновения межполушарной асимметрии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление фонового маскера на слуховой сцене усиливало межполушарную асимметрию  $ON$ -ответа на сигнал по сравнению с тишиной. При этом компонент  $N1$  демонстрировал контралатеральное преобладание, а компонент  $P2$  — правостороннее. Асимметрия обоих компонентов была максимальной при разнесении маскера и начального участка сигнала на 180 град, т.е. при самой слабой маскировке. При сближении маскера с начальным участком сигнала асимметрия  $N1$  и  $P2$  ослабевала и сохранялась только при левосторонней стимуляции.

В отличие от  $ON$ -ответа, в реакции на начало движения межполушарная асимметрия проявлялась только в тишине: волна  $sN1$  при движении от центра влево была более выражена на контралатеральной стороне, т.е. справа. В условиях маски-

ровки различий между потенциалами *MOR* левого и правого полушарий не было.

Таким образом, проведенное исследование выявило принципиально различное влияние слуховой пространственной маскировки на топографию разных компонентов ВП, регистрируемых в парадигме отсроченного движения. В начале эпохи стимуляции, т.е. в ответе на включение, наблюдалось усиление межполушарной асимметрии компонентов ВП при маскировке. Оно было связано с тем, что включение сигнала представляло достаточно заметное слуховое событие в пределах эпохи, особенно при большом угловом расстоянии между маскером и начальным положением сигнала. В середине эпохи, реакция на движение была сильно подавлена и запаздывала относительно ответа в тишине, поэтому асимметрию распределения *MOR* невозможно было наблюдать. В конце эпохи не обнаружено асимметрии в топографии *OFF*-ответа ни в тишине, ни при маскировке. Таким образом, влияние одновременной пространственной маскировки на межполушарную асимметрию ВП в парадигме отсроченного движения сосредоточено, главным образом, в интервале реакции на включение сигнала.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по этике ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) (Протокол № 22-02).

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

**Финансирование работы.** Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 22-25-00033).

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И.* Функциональная межполушарная асимметрия мозга человека и слуховая функция // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 2. С. 103.  
*Vaitulevich S.F., Petropavlovskaya E.A., Shestopalova L.B., Nikitin N.I.* Functional interhemispheric asymmetry of human brain and audition // Human Physiology. 2019. V. 45. № 2. P. 202.
2. *Teshiba T.M., Ling J., Ruhl D.A. et al.* Evoked and intrinsic asymmetries during auditory attention: implications for the contralateral and neglect models of functioning // Cereb. Cortex. 2013. V. 23. № 3. P. 560.
3. *Deouell L.Y., Bentin S., Giard M.H.* Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators // Psychophysiology. 1998. V. 35. № 4. P. 355.
4. *Kaiser J., Lutzenberger W., Preissl H. et al.* Right-hemisphere dominance for the processing of sound-source lateralization // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 17. P. 6631.
5. *Salminen N.H., Tittinen H., Miettinen I. et al.* Asymmetrical representation of auditory space in human cortex // Brain. Res. 2010. V. 1306. P. 93.
6. *Krumbholz K., Hewson-Stoate N., Schönwiesner 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.
7. *Schönwiesner M., Krumbholz K., Rübsem R. et al.* Hemispheric asymmetry for auditory processing in the human auditory brainstem, thalamus, and cortex // Cereb. Cortex. 2007. V. 17. № 2. P. 492.
8. *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.
9. *Litovsky R.Y.* Spatial release from masking // Acoust. Today. 2012. V. 8. № 2. P. 18.
10. *Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф.* Слуховые вызванные потенциалы человека и локализация источника звука. СПб.: Наука, 1992. 136 с.
11. *Альтман Я.А.* Пространственный слух. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2011. 311 с.
12. *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.
13. *Böhm T.M., Shestopalova L., Bendixen A. et al.* The role of perceived source location in auditory stream segregation: Separation affects sound organization, common fate does not // Learn. Percept. 2013. V. 5. № 2. P. 55.
14. *Shestopalova L., Böhm T.M., Bendixen A. et al.* Do audio-visual motion cues promote segregation of auditory streams? // Front. Neurosci. 2014. V. 8. P. 64.
15. *Pastore M.T., Yost W.A.* Spatial Release from Masking with a Moving Target // Front. Psychol. 2017. V. 8. P. 2238.
16. *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.
17. *Getzmann S.* Effect of auditory motion velocity on reaction time and cortical processes // Neuropsychologia. 2009. V. 47. № 12. P. 2625.
18. *Getzmann S., Lewald J.* Cortical processing of change in sound location: smooth motion versus discontinuous displacement // Brain Res. 2012. V. 1466. P. 119.
19. *Shestopalova L.B., Petropavlovskaya E.A., Semenova V.V., Nikitin N.I.* Brain oscillations evoked by sound motion // Brain Res. 2021. V. 1752. P. 147232.
20. *Семенова В.В., Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А. и др.* Латентность вызванного потенциала как показатель интегрирования акустической информации о движении звука // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 4. С. 57.  
*Semenova V.V., Shestopalova L.B., Petropavlovskaya E.A. et al.* Latency of motion onset response as an integrative measure of processing sound movement // Human Physiology. 2022. V. 48. № 4. P. 401.
21. *Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н.* Левши. М.: Книга, 1994. 232 с.

22. 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. *Shestopalova L.B., Petropavlovskaja 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.*
23. Delorme A., Sejnowski T., Makeig S. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis // *NeuroImage. 2007. V. 34. № 4. P. 1443.*
24. Fujiki N., Riederer K.A.J., Jousmäki V. et al. Human cortical representation of virtual auditory space: differences between sound azimuth and elevation // *Eur. J. Neurosci. 2002. V. 16. № 11. P. 2207.*
25. Palomäki K., Alku P., Mäkinen V. et al. Sound localization in the human brain: neuromagnetic observations // *Neuroreport. 2000. V. 11. № 7. P. 1535.*
26. Palomäki K.J., Tiitinen H., Mäkinen V. et al. Spatial processing in human auditory cortex: the effects of 3D, ITD, and ILD stimulation techniques // *Brain Res. Cogn. Brain Res. 2005. V. 24. № 3. P. 364.*
27. Getzmann S. Auditory motion perception: onset position and motion direction are encoded in discrete processing stages // *Eur. J. Neurosci. 2011. V. 33. № 7. P. 1339.*
28. Somerville R., Zhang F., Novembre G. et al. Waves of Change: Brain Sensitivity to Differential, not Absolute, Stimulus Intensity is Conserved Across Humans and Rats // *Cereb. Cortex. 2021. V. 31. № 2. P. 949.*
29. Lewald J., Getzmann S. Electrophysiological correlates of cocktail-party listening // *Behav. Brain Res. 2015. V. 292. P. 157.*
30. Tanaka H., Hachisuka K., Ogata H. Sound lateralisation in patients with left or right cerebral hemispheric lesions: relation with unilateral visuo-spatial neglect // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. V. 67. № 4. P. 481.*
31. Zatorre R.J., Penhune V.B. Spatial localization after excision of human auditory cortex // *J. Neurosci. 2001. V. 21. № 16. P. 6321.*
32. Spierer L., Bellmann-Thiran A., Maeder Ph. et al. Hemispheric competence for auditory spatial representation // *Brain. 2009. V. 132. Pt. 7. P. 1953.*
33. Zatorre R.J., Mondor T.A., Evans A.C. Auditory attention to space and frequency activates similar cerebral systems // *NeuroImage. 1999. V. 10. № 5. P. 544.*
34. Brunetti M., Belardinelli P., Caulo M. et al. Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study // *Hum. Brain Mapp. 2005. V. 26. № 4. P. 251.*
35. Tiitinen H., Salminen N.H., Palomäki K.J. et al. Neuro-magnetic recordings reveal the temporal dynamics of auditory spatial processing in the human cortex // *Neurosci. Lett. 2006. V. 396. № 1. P. 17.*
36. Petit L., Simon G., Joliot M. et al. Right hemisphere dominance for auditory attention and its modulation by eye position: an event-related fMRI study // *Restor. Neurol. Neurosci. 2007. V. 25. № 3–4. P. 211.*
37. Richter N., Schröger E., Rübsem R. Hemispheric specialization during discrimination of sound sources reflected by MMN // *Neuropsychologia. 2009. V. 47. № 12. P. 2652.*
38. 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.*
39. Abeles M., Goldstein M.H., Jr. Responses of single units in the primary auditory cortex of the cat to tones and to tone pairs // *Brain Res. 1972. V. 42. № 2. P. 337.*
40. He J., Hashikawa T., Ojima H., Kinouchi Y. Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex // *J. Neurosci. 1997. V. 17. № 7. P. 2615.*
41. Recanzone G.H. Response profiles of auditory cortical neurons to tones and noise in behaving macaque monkeys // *Hear. Res. 2000. V. 150. № 1. P. 104.*
42. 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.*
43. Szabó B.T., Denham S.L., Winkler I. Computational Models of Auditory Scene Analysis: A Review // *Front. Neurosci. 2016. V. 10. P. 524.*

## Spatial Auditory Masking Affects the Interhemispheric Asymmetry of Evoked Responses

L. B. Shestopalova<sup>a,\*</sup>, E. A. Petropavlovskaja<sup>a</sup>, D. A. Salikova<sup>a</sup>, V. V. Semenova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Pavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, Russia*

\**E-mail: shestopalovalb@infran.ru; shestolido@mail.ru*

Interhemispheric asymmetry of electrical brain activity was investigated in the conditions of spatial auditory masking. Moving test signals were presented either in silence or against the background of stationary maskers of various spatial positions. The spatial properties of the stimuli were defined by interaural level differences (ILD). Onset-energy responses (ON-responses), motion-onset responses (MOR) and OFF-responses were analyzed. To compute the topograms and to analyze asymmetry, the amplitudes of each component were averaged over the symmetric electrode clusters in the left and right hemispheres. The ON-responses showed a contralateral dominance of the N1 component in silence, and the degree of contralateral bias increased in masking conditions. Interhemispheric asymmetry of the P2 component was absent in silence. However, the P2 amplitude was higher in the right hemisphere in all combinations of masker and signal. The asymmetry of both deflections was maximal when the masker and the initial portion of the signal were separated by 180 degrees. On the contrary, the interhemispheric asymmetry of the motion-onset response was found only in silence: the cN1 deflection was biased to the side contralateral to the signal. The topography of the OFF-response was symmetrical under all experimental conditions.

*Keywords:* EEG, event-related potentials, lateralization, masking, asymmetry.

## РОЛЬ СРЕДНЕГО МОЗГА В ВОСПРИЯТИИ ТОНАЛЬНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ И РЕЧИ: АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

© 2023 г. Л. Б. Окнина<sup>1</sup> \*, А. О. Канцеров<sup>1</sup>, Д. И. Пицхелаури<sup>2</sup>,  
В. В. Подлепич<sup>2</sup>, Г. В. Портнова<sup>1</sup>, И. А. Зибер<sup>3</sup>, Я. О. Вологодина<sup>1,2</sup>,  
А. А. Слезкин<sup>1,4</sup>, А. М. Ланге<sup>5</sup>, Е. Л. Машеров<sup>2</sup>, Е. В. Стрельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАУ НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup>Национальный исследовательский институт “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО Российский технологический университет (МИРЭА), Москва, Россия

<sup>5</sup>Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

\*E-mail: leliia@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 10.11.2022 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Человеческая речь представляет собой сложную комбинацию звуков, слуховых событий. В настоящее время нет единого мнения о том, как происходит восприятие речи. Реагирует ли мозг на каждый звук в потоке речи отдельно или в звуковых рядах выделяются дискретные единицы, анализируемые мозгом как одно звуковое событие. В данном пилотном исследовании проанализированы ответы среднего мозга человека на простые звуки, комбинации простых тонов (“сложные” звуки) и лексические стимулы. Работа представляет собой описание единичных случаев, полученных в рамках интраоперационного мониторинга во время хирургического лечения опухоли глубинных срединно расположенных опухолей головного мозга или ствола мозга. В исследование включены данные регистрации потенциалов ближнего поля из среднего мозга у 6 пациентов (2 женщины, 4 мужчины). Были выделены S- и E-комплексы, возникающие при начале и окончании звучания, а также S-комплексы, возникающие при смене структуры звука. Полученные данные позволяют предположить, что выделенные комплексы являются маркерами первичного кодирования звуковой информации и генерируются структурами нейронной сети, обеспечивающей восприятие и анализ речи.

**Ключевые слова:** средний мозг, вызванные потенциалы, восприятие речи, восприятие звуков, связанные с событиями потенциалы.

**DOI:** 10.31857/S0131164623600052, **EDN:** XAVGVT

Человек способен различать звуки в диапазоне от 20 до 20000 Гц [1]. Человеческая речь представляет собой сложную комбинацию звуков, слуховых событий. Человек учится распознавать речь в течение нескольких лет, а потом совершенствует этот навык всю жизнь [2].

Для восприятия речи мозгу необходимо различать особенности звучания отдельных лексических единиц [3–6]. При этом восприятие лексической информации имеет четкую зависимость от способности воспринимать звуки окружающей среды [7]. Слуховая система способна воспринимать два звука как отдельные, если они отстоят друг от друга более, чем на 30 мс [8]. Кроме того, человек способен воспринимать отличие одного тона от другого, если изменения по частоте составляют больше 0.2% [9]. Это позволяет

воспринимать речь, которая представляет собой постоянную смену частот и амплитуд звука.

В настоящее время нет единого мнения о том, как происходит восприятие речи. Реагирует ли мозг на каждый звук в потоке речи отдельно или в звуковых рядах выделяются дискретные единицы, анализируемые мозгом как одно звуковое событие. Существует предположение, что при восприятии “сложных”, состоящих более чем из одного синусоидального тона, звуков может происходить достаточно сильное огрубление оценки и интерференция звуков [10]. При этом нейрофизиологические механизмы их восприятия сходны с таковыми для восприятия простых тонов [11].

В слуховой системе выделяют периферический и центральный отделы. Активность периферических структур при восприятии слуховой ин-

формации изучена достаточно полно, так же, как и активность коры полушарий [12–14]. Тогда как большая часть исследований роли подкорковых структур, входящих в слуховую систему, выполнена на животных. Однако прямой перенос данных, полученных в исследованиях на животных, на человека невозможен. Кроме того, необходимо учитывать, что многие исследования, которые сейчас признаны классическими и составляют базовую основу нейрофизиологии слуховой системы, проводились в середине прошлого века, и имеют ограниченный, по сравнению с настоящим временем, технические возможности [1, 10, 13, 15–17].

В клинических исследованиях на человеке широко используют регистрируемые с поверхности головы акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), которые отражают проведение слуховой информации по структурам слуховой системы к коре головного мозга. В последнее десятилетие благодаря быстрому развитию высокотехнологичных медицинских методик в отдельных случаях стало возможным получить информацию об активности структур, локализованных в глубине мозга, регистрируя биопотенциалы при помощи электродов, имплантированных непосредственно в исследуемую структуру. В таких случаях выполняется регистрация потенциалов ближнего поля (*local field potential, LFP*) [18]. Анализируя *LFP* исследователями предпринимаются попытки проследить, как происходит восприятие звуков и человеческой речи в структурах слуховой системы и непосредственно в слуховой коре [19–21]. При этом остается открытым вопрос, будет ли мозг реагировать на каждое изменение звука отдельно, собирая все изменения в лексические единицы только в коре, или же существует дискретизация речи на более ранних этапах.

В нашей предыдущей работе было показано, что средний мозг реагирует на начало и окончание простого звука, появлением *S*-комплексов и *E*-комплексов, соответственно. Названия комплексов даны от *start* (*S*-комплекс) и *end* (*E*-комплекс). *S*-комплексы, по-видимому, сходны с описанными в литературе *on*-потенциалами, тогда как *E*-комплексы предположительно отличаются от описанных *off*-потенциалов как по морфологии ответа, так и по функциональному значению [22]. Однако полученные ранее данные не отвечают на вопрос, как будут восприниматься естественные звуки и отдельные речевые стимулы. Исходя из этого, в настоящем исследовании была сформулирована гипотеза, что уже на уровне среднего мозга происходит разделение поступающей слуховой информации на единицы, которые в коре будут анализироваться как единая структура. Для подтверждения гипотезы была поставлена задача — проанализировать ответы среднего мозга человека на слуховые стимулы разной сложности: про-

стые звуки, “сложные” звуки, лексические стимулы и искусственно сгенерированные стимулы, сходные по своему частотному составу с лексическими стимулами. Работа представляет собой описание единичных случаев, полученных в рамках интраоперационного мониторинга во время хирургического лечения опухолей головного мозга или ствола мозга.

## МЕТОДИКА

В настоящее исследование были включены данные регистрации потенциалов ближнего поля из среднего мозга у 6 пациентов (2 женщины, 4 мужчины), проходивших хирургическое лечение в ФГАУ МНИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (г. Москва). У всех пациентов была полная сохранность слуховой системы и когнитивных функций до и после операции. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

*Регистрация потенциалов.* До операции пациентам проводили краниометрическую оценку точек постановки электродов. Перед началом операции на поверхности головы устанавливали электроды по схеме 10–20%. Из схемы исключали электроды, расположенные в непосредственной близости от области работы нейрохирурга.

Глубинный электрод устанавливался нейрохирургом в водопровод мозга во время проведения интраоперационного электрофизиологического мониторинга с целью картирования ядер и проводящих путей внутри ствола. Электрод состоял из силиконовой трубки диаметром 2.7 мм, которая на конце содержит три электрод-контакта, расположенные через 3.5 мм друг от друга. Ширина электрода-контакта — 3 мм. Электрод в водопроводе устанавливали таким образом, чтобы электрод-контакты располагались в проекции верхних и нижних бугорков четверохолмия. Референтом служил третий электрод-контакт, который в зависимости от хирургического доступа располагали в просвете третьего или четвертого желудочка. Более подробно методика установки глубинных электродов и регистрации локальных потенциалов описана в работе [22].

В качестве референтного для электродов на поверхности головы использовали объединенный ушной электрод. Глубинные потенциалы регистрировали биполярно с собственным референтом. Заземляющий электрод был общим и располагался в проекции плечевого сустава. Отдельным каналом регистрировали осциллограмму звуковых стимулов, отражающую ток, подаваемый в наушники при звуковой стимуляции.

Регистрацию проводили прибором ИОМ-4 “Нейрософт” (Россия). Частота дискретизации

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, и использованные парадигмы

Характеристика пациентов						Парадигмы				
пациент	пол	опухоль	хирургический доступ	пропофол мг/кг/ч во время стимуляции	тип ЭЭГ	простые тоны	“сложные” звуки	свое имя	шум	гласные, слоги
1	ж	Левый ЗБ	ТВ	7	<i>BS</i>	+	+	+	+	
2	ж	ПМ	МС	7	<i>NBS-BS</i>	+	+	+	+	
3	м	ПО и ПМ	МС	7.8	<i>BS</i>	+	+	+	+	
4	м	III желудочек	ТВ	10.4	<i>BS</i>	+	+	+	+	
5	м	IV желудочек	МС	6.09	<i>BS</i>	+		+		+
6	м	IV желудочек	МС	5.81	<i>BS</i>	+		+		+

*Примечание:* ЗБ – зрительный бугор, ПМ – продолговатый мозг, ПО – пинеальная область; ТВ – транскортико-трансвентрикулярный доступ, МС – срединный субокципитальный доступ; *BS* – наличие вспышек типа “вспышка–подавление” (*burst-suppression*), *NBS* – отсутствие вспышек типа “вспышка–подавление” (*no burst-suppression*).

составляла 10000 Гц. Использовали полосу пропускания 0.01–4000 Гц, режекторный фильтр 50 Гц.

Регистрацию проводили на фоне общего эндотрахеального наркоза. В качестве анестетика использовали пропофол, доза которого устанавливалась анестезиологом на основании клинических данных (табл. 1). Во время предъявления всех слуховых стимулов на ЭЭГ регистрировали комплексы “вспышка–подавление”.

*Звуковые последовательности.* Звуковые последовательности предъявляли с использованием программы “*Presentation*” *Neurobehavioral Systems, Inc.* (США). Предъявляемые звуки имели частоту дискретизации 44.1 кГц и разрядность 16 бит. Все звуки предъявляли бинаурально через накладные наушники. В каждой последовательности стимулы предъявляли в псевдослучайном порядке.

*Простые звуки* входили в *oddball* последовательность, которая состояла из тонов 600 (20%) и 800 Гц (80%), длительностью 80 мс, из которых восходящая и нисходящая фаза составляли 10 мс. Всего подавали 100 звуков. Межстимульный интервал варьировал от 1100 до 1170 мс.

*Комбинации простых тонов, или “сложные” звуки.* Каждый “сложный” звук включал 7 простых тонов. Все стимулы начинались и заканчивались тоном 1500 Гц. Начальный участок имел восходящий фронт длительностью 10 мс, финальный участок имел нисходящий фронт длительностью 10 мс. Между двумя тонами частотой 1500 Гц происходило чередование тонов с постоянной частотой 600, 800, 1000, 2000 и 4000 Гц. Переход от одной частоты к другой осуществляли в нулевой точке синусоиды, чтобы избежать возникновения “щелчка”. Были использованы 4 “сложных” звука, отличающихся друг от друга последовательностями фрагментов разной частоты: первый тип – 600, 800, 1000, 2000, 4000 Гц, второй тип – 4000,

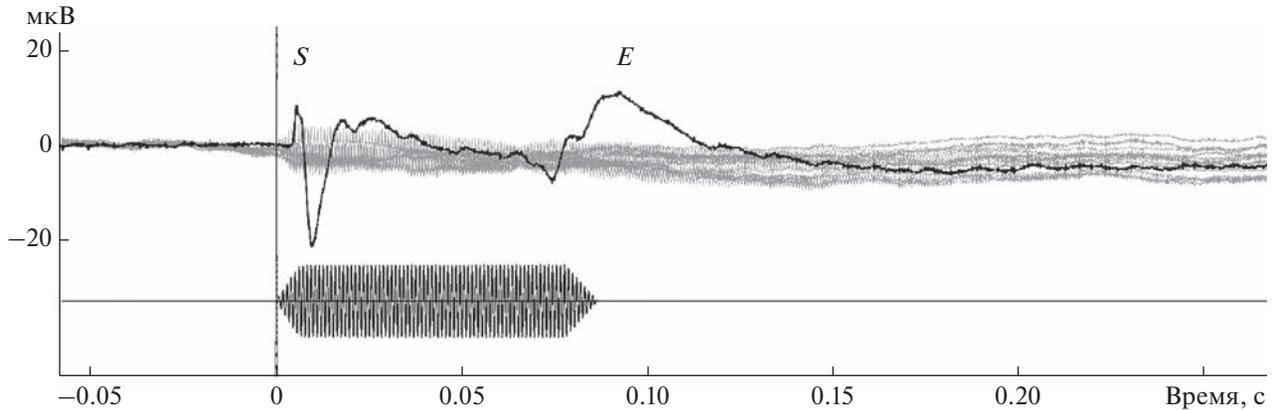
2000, 1000, 800, 600 Гц, третий тип – 1000, 600, 2000, 800, 4000 Гц, четвертый тип – 2000, 800, 1000, 4000, 600 Гц. Амплитуда фрагментов разных частот, входящих в состав “сложного” звука, была идентичной. Длительность фрагментов каждой частоты составляла 50 мс. Длительность “сложного” звука – 350 мс.

Каждый “сложный” звук предъявляли 60 раз. Общее число стимулов в последовательности – 240. Межстимульный интервал составил 1500 мс с варьированием 10%.

*Лексические стимулы.* Всего использовали две лексические последовательности.

Последовательность “гласные и слоги” включала шесть основных русских гласных – *a, o, y, э, и, ы* и слоги *na, ta, ka, ba, da, ga, sa, sha*. Гласные и слоги были записаны в изолированном произнесении диктора-мужчины в тихом помещении на диктофон *Zoom H2n* и преобразованы в монофонический формат. В естественном произнесении гласные имели разную длительность и были искусственно приведены к 390 мс. В слогах был использован только один гласный звук *a* [a], чтобы избежать влияния гласного на качество согласного. Согласные различались по глухости/звонкости (*na-ba, ka-ga*), месту образования (*na-ta-ka, ba-ga-da, sa-sha*), способу образования (*ta-ca*). Звонкие и глухие звуки, звуки разных мест и способов образования имеют разную собственную длительность, поэтому слоги по длительности не унифицировали. Длительность слогов варьировала от 262 до 417 мс. Каждый стимул в последовательности предъявляли 85 раз.

Последовательность “имя и шум” подготавливалась индивидуально для каждого пациента и включала в себя собственное имя пациента, чужое имя, анаграмму имени и альтернативный частотный шум (розовый шум). Анаграмма имени –



**Рис. 1.** Ответ среднего мозга пациента (индивидуальные данные) в ответ на простой тон (800 Гц). Верхняя кривая – вызванные потенциалы: черная линия – на глубинном электроде, серые линии – на электродах на поверхности головы. Данные представлены без фильтрации. Нижняя линия – осциллограмма тона, отражающая звучание тона.

специально подготовленный звук, складывающийся из перестановки звуков имени, который удовлетворял следующим условиям: 1) звуковой стимул воспринимался как псевдослово (нельзя было узнать имя); 2) переставляли четко дифференцируемые фонемы; 3) использовали одинаковое количество перестановок. Альтернативный шум генерировали на основе средней частоты и громкости звука собственного имени при помощи модифицированного *toolbox Generate pink noise (MATLAB, MathWorks)*. В результате полученный звуковой файл имел ту же длительность, среднюю громкость и звонкость, что и звук собственного имени. Длительность стимулов в последовательности варьировала от 0.5 до 1 с (в зависимости от длины имени пациента). Межстимульный интервал составлял 1500 мс с вариацией 10%. Каждый стимул предъявляли 35 раз.

**Анализ данных.** Зарегистрированные потенциалы обрабатывали в программе “*Brainstorm*” [23]. К анализу принимали безартефактные участки записи. Вызванные потенциалы в ответ на каждый стимул вычисляли отдельно.

Учитывая малое количество наблюдений, проводили визуальный анализ полученных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На электродах, расположенных на поверхности головы, не были выделены ВП в ответ на звуковые стимулы ВП ни в одной из предъявляемых звуковых последовательностей.

На глубинных электродах регистрировались ВП в ответ на все предъявляемые стимулы. Однако пики, выявляемые в ВП в ответ на разные стимулы, отличались.

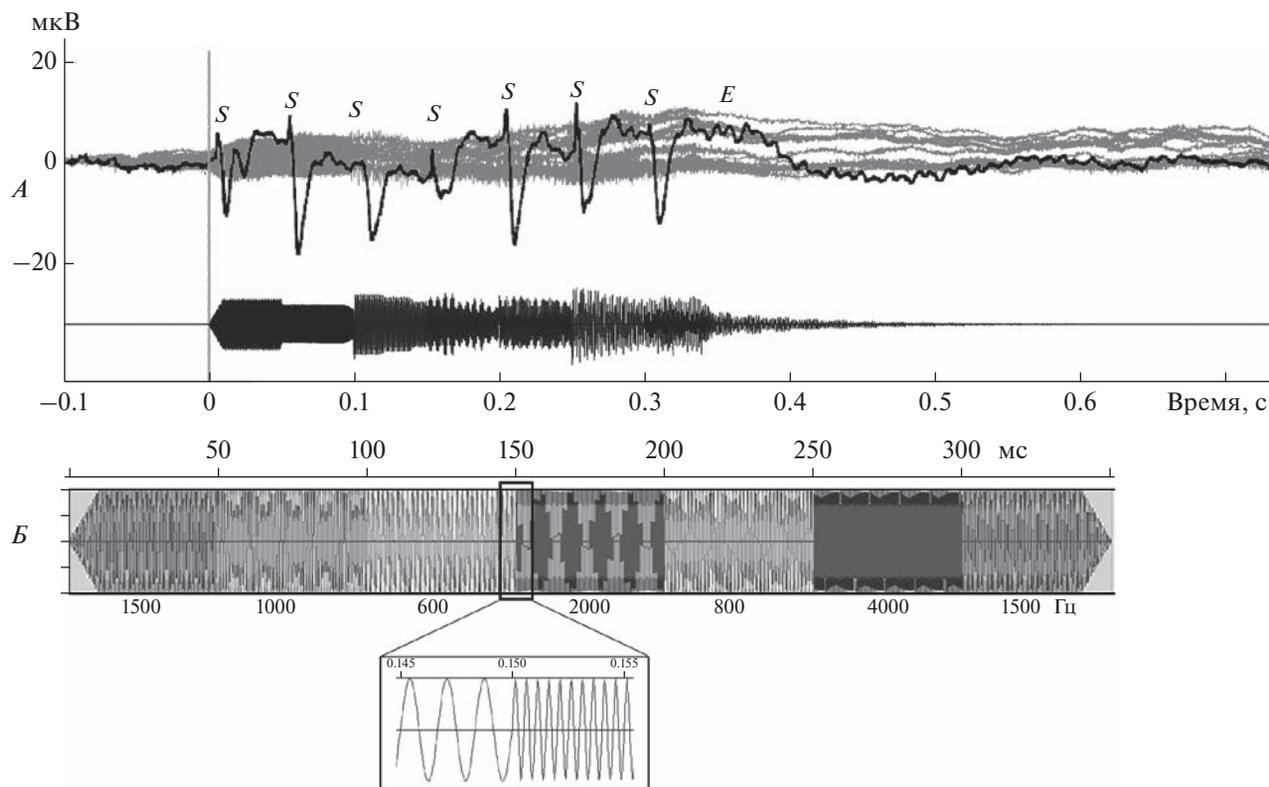
*В ВП в ответ на простые тоны* у всех пациентов отчетливо выделялись два комплекса пиков.

Первый комплекс следовал сразу за началом звучания – *S*-комплекс. Второй – *E*-комплекс – выделялся после окончания звука. Данные комплексы пиков выделялись в ответ на все простые тоны. Данные пики были описаны ранее [22]. На рис. 1 показан ответ среднего мозга с выделенными комплексами *S* и *E* в ответ на начало и конец звука, соответственно, и осциллограмма простого тона. Подобный характер ответов был характерен для всех пациентов.

*В ВП в ответ на “сложный” звук* также выделялись комплексы *S* и *E*, которые регистрировались в начале и в конце стимула, соответственно (рис. 2). Помимо этого, при каждой смене частоты отмечался комплекс, сходный с *S*-комплексом начала стимула. Необходимо отметить, что этот комплекс проявлялся вне зависимости от того, между какими частотами происходила смена. При этом *E*-комплекс при смене частот не регистрировалось. Подобный характер пиков в ВП был характерен для всех 4 пациентов.

*В ВП в ответ на гласные звуки* также регистрировались комплексы *S* и *E*. ВП в ответ на слог мог содержать дополнительные комплексы, сходные с *S* в середине звучания звука. На рис. 3 (II) показан ВП пациента в ответ на слог *da* [да]. В середине звука отмечается комплекс сходный с комплексом *S*, предположительно соответствующий переходу взрывного звука *d* [д] в гласный *a* [а]. У второго пациента, которому предъявляли данную последовательность, ВП имели аналогичное распределение пиков.

Необходимо отметить, что на рис. 1 и 2, помимо ВП на глубинном электроде, приведена активность, регистрируемая на поверхности головы. Учитывая неизменный характер ЭЭГ на протяжении всей записи, и отсутствие ВП в ответ на все



**Рис. 2.** Ответ среднего мозга пациента (индивидуальные данные) в ответ на “сложный” составной тон. *A* – верхняя кривая – вызванные потенциалы (ВП) пациента в ответ на “сложный” тон. Черная линия – ВП на глубинном электроде, ВП серые линии – на электродах на поверхности головы. Нижняя кривая – осциллограмма звука. Отличия амплитуды участков с разными частотами являются не истинным различием, а артефактом визуализации при цифровой записи, возникающие вследствие зависимости соотношения частоты сигнала и частоты оцифровки. Данные представлены без фильтрации. *B* – структура “сложного” звука. Для визуализации использован звуковой редактор “Audacity”. Выноска показывает переход одной частоты в другую в нулевой точке синусоиды при неизменной амплитуде колебаний.

стимулы, используемые в исследовании, в дальнейшем она не приводится.

*ВП в ответ на другие гласные и слоги* имели сходный характер – наличие комплексов *S* и *E*, соответствующие началу и концу стимула и возникновение комплекса *S* при переходе от одного звука к другому.

*В ВП в ответ на имена*, искусственно сгенерированное псевдоимя и шум также выделяются комплексы *S* и *E*, соответствующие началу и окончанию стимула. При этом в ответ на имена и искусственное псевдоимя в центре слова также могли присутствовать комплексы, сходные с *S*, которые соответствовали времени резкой смены частот в стимуле. В ВП в ответ на шум в середине звучания стимула ни у одного из пациентов не было выявлено комплексов, сходных ни с *S* ни с *E*.

На рис. 4 представлены индивидуальные ответы одного и того же пациента на собственное имя, чужое имя, псевдоимя и розовый шум.

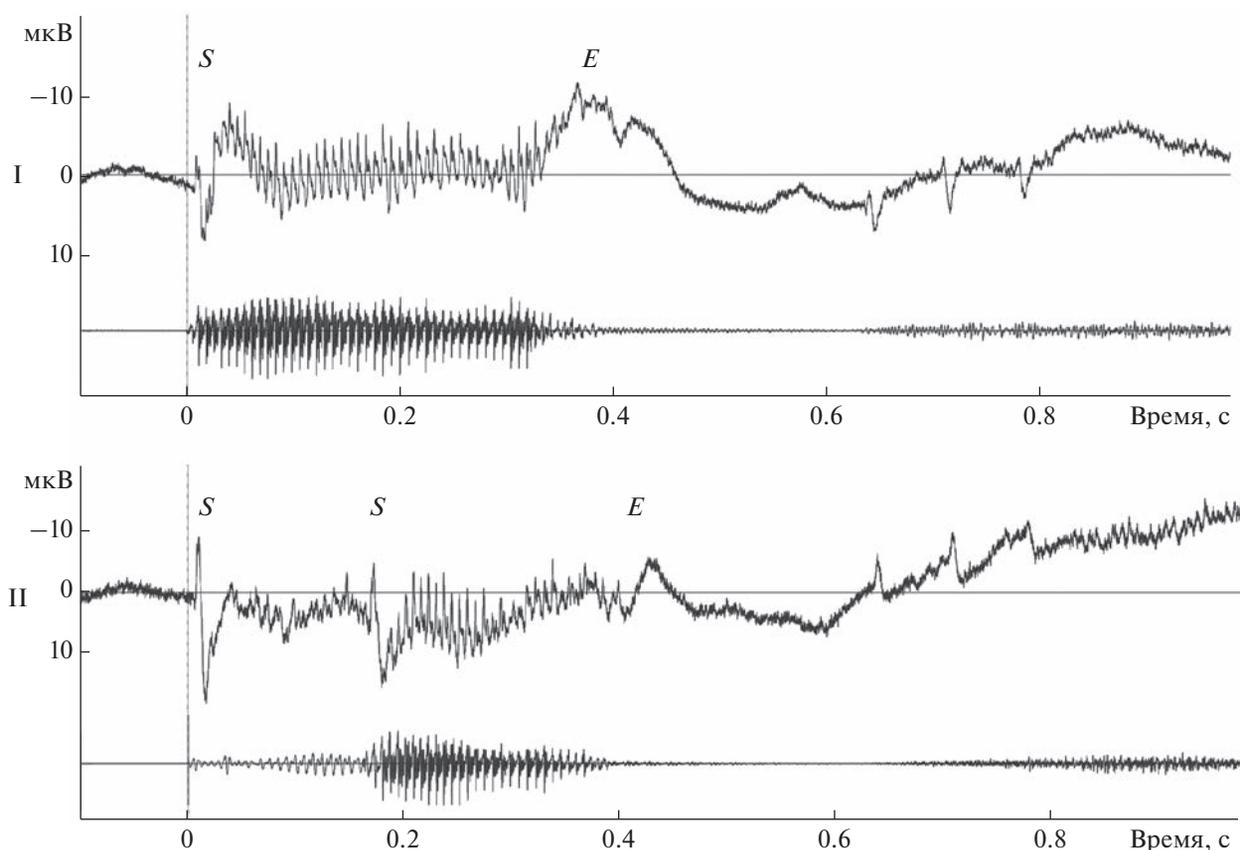
На рис. 5 показаны индивидуальные ответы на собственное имя. *S*-комплекс отчетливо выявля-

ется в начале стимула и при смене слогов или возникновении нового звука при произнесении имени. В конце у всех пациентов отмечается *E*-комплекс.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проверялась гипотеза, что у человека первичная оценка лексических стимулов происходит уже на уровне среднего мозга. В работе были зарегистрированы и проанализированы потенциалы ближнего поля, зарегистрированные с помощью глубоких электродов непосредственно из среднего мозга.

Для повышения точности выделения ответов среднего мозга в работе, помимо активности мозга, отдельным каналом регистрировалась осциллограмма звукового сигнала, что позволило контролировать точность постановки метки стимула и снизить вероятность технических ошибок при усреднении ВП. Необходимо отметить, зарегистрированная осциллограмма не позволяет оценить параметры подаваемого звука в силу соотно-



**Рис. 3.** Вызванные потенциалы пациента I — в ответ на гласный *a* [a], II — в ответ на слог *da* [да]. Верхняя кривая — ответ среднего мозга, зарегистрированный на глубинном электроде, нижняя кривая — осциллограмма стимула. Данные представлены без фильтрации.

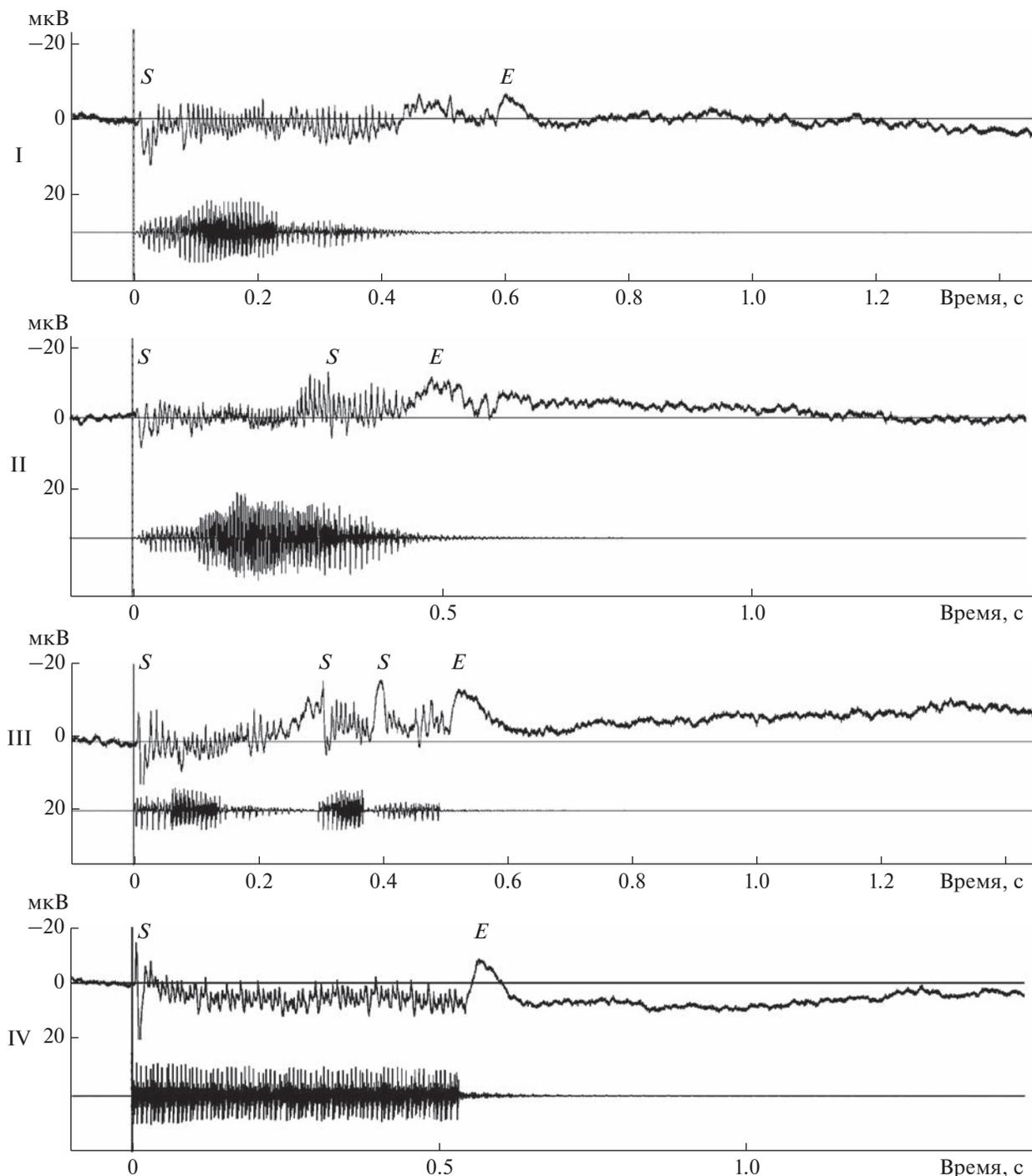
шения частоты подаваемого звукового стимула и чистоты дискретизации.

Учитывая, что восприятие речи невозможно без способности воспринимать остальные звуки, в работе, помимо лексических стимулов и сходных по частотному составу искусственно сгенерированных стимулов, были оценены ВП среднего мозга в ответ на простые тоны и “сложные” звуки, включающие несколько простых тонов. При этом части “сложного” звука отличались между собой только по частоте, тогда как амплитуда была неизменной. Это позволило исключить влияние амплитуды на параметры регистрируемых ответов среднего мозга, описанных в литературе [21]. Кроме того, переход одной частоты в другую был через нулевую точку синусоиды, что позволило избежать “щелчка”. Однако в лексических стимулах полностью исключить влияние амплитуды на ответы среднего мозга невозможно, поскольку стимулы были подготовлены в естественном произнесении.

Ранее нами уже были описаны реакции среднего мозга на начало и конец простого тона [22]. В настоящем исследовании при смене частоты “сложного” звука были выявлены компоненты,

сходные с *S*-компонентом, регистрируемом в ответ на начало звука. При этом *E*-компонент не регистрируется. Можно полагать, что *S*-комплекс в ответ на начало тона сходен по своему значению с описанными ранее *on*-потенциалами, тогда как в середине тона отражает изменение частоты. То есть можно полагать, что выделяемый комплекс разделяет структуры, которые анализируются в вышележащих структурах слуховой системы как отдельная единица.

Наименьшая единица языка, имеющая собственный смысл — морфема. Минимальная единица языка, позволяющая различать схожие по звучанию, но имеющие разный смысл слова — фонема. Носители языка хорошо распознают фонемы, т.е. смыслоразличительные единицы языка [6, 24–26]. Кроме того, в восприятии окружающей действительности большую роль играют субъективный опыт человека и контекст предъявляемых речевых стимулов. Он формирует ожидания входящей информации, которая подвергается интеграции с ранее полученным опытом. И только на основании подобной интеграции происходит оценка входного сигнала [27]. При подготовке стимульных последовательностей мы учитыва-

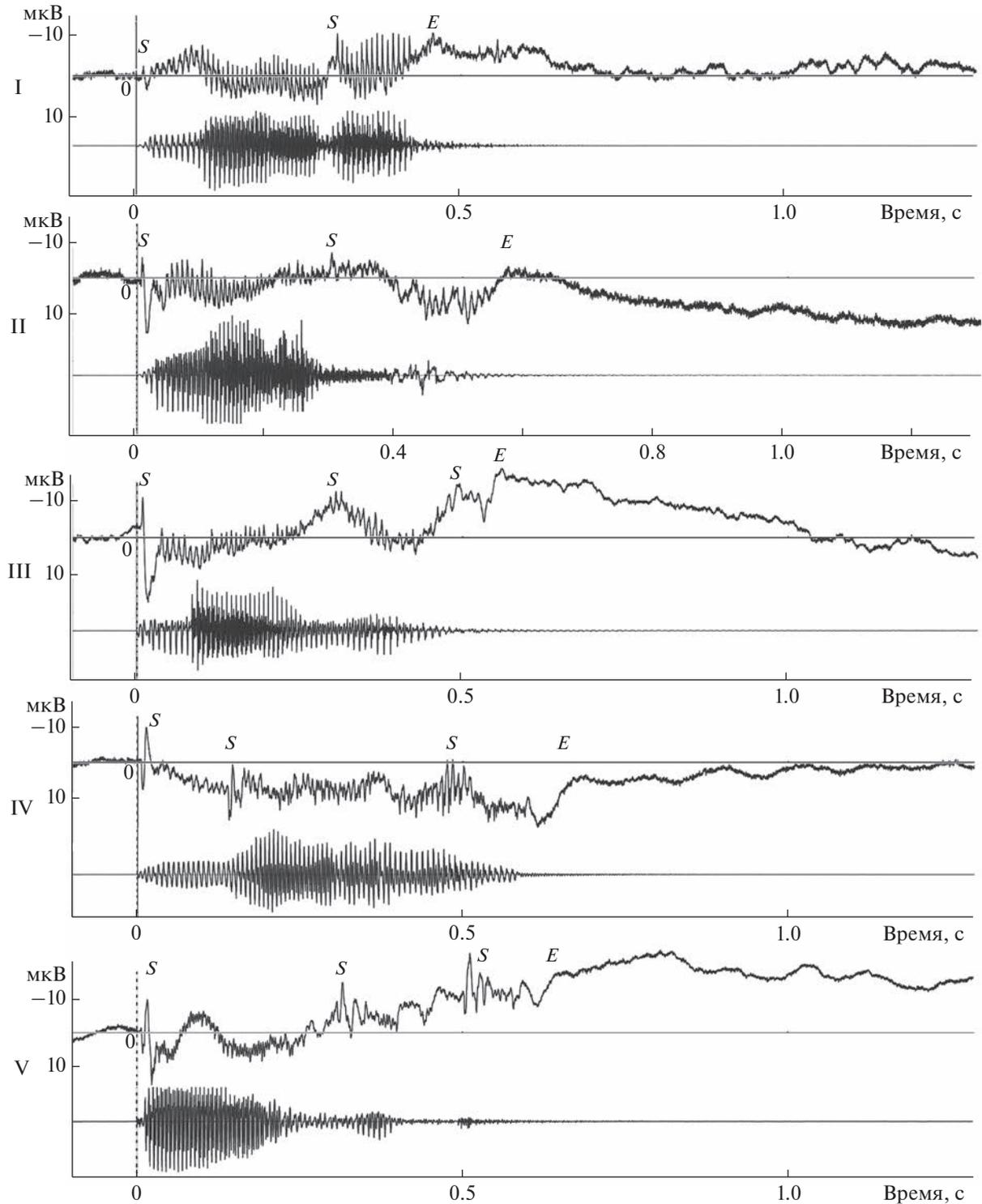


**Рис. 4.** Вызванные потенциалы в ответ на разные типы стимулов у одного и того же пациента. I – на свое имя [Галя], II – чужое имя [Юля], III – искусственно сгенерированное псевдоимя, IV – розовый шум. Верхняя кривая – ответ среднего мозга, зарегистрированный на глубинном электроде, нижняя кривая – зарегистрированная осциллограмма стимула. Данные представлены без фильтрации.

ли субъективный опыт человека: лексическая последовательность была индивидуальной для каждого пациента и включала собственное имя человека, которое, предположительно, должно распознаваться легче других речевых стимулов и

может восприниматься не как набор звуков, а как единый смысловой образ.

Признавая многоступенчатость восприятия речи, в настоящее время нет единого мнения о том, какая из областей мозга важна для восприя-



**Рис. 5.** Вызванные потенциалы в ответ на свое имя у 5 пациентов (индивидуальные данные).

I – имя [Вера], II – имя [Леша], III – имя [Шурик], IV – имя [Роман], V – имя [Вадим]. Верхняя кривая – ответ среднего мозга, зарегистрированный на глубинном электроде, нижняя кривая – зарегистрированная осциллограмма стимула. Данные представлены без фильтрации.

тия речи в целом, а какая – для восприятия ее отдельных лексических структур. Наиболее распространены две модели восприятия речи. В первую

модель включены акустико-фонетические особенности, фонемы и, собственно, слова [28]. В последнее десятилетие модель дополнена двух-

сторонними связями между близлежащими уровнями. Это позволяет предшествующему лексическому или фонологическому опыту влиять на протекающую фонологическую или акустико-фонетическую оценку. Это делает модель удовлетворяющей требованиям акустико-фонологического взаимодействия в процессе анализа речевого сигнала. Вторая модель, которую можно использовать для моделирования работы слухоречевой системы в данном контексте, несколько лучше объясняет возможность интеграции сенсорного и обратного (“сверху-вниз”) контроля обработки информации. Модель описывает такую интеграцию как “предсказательное кодирование”. Эта модель имеет достаточно экспериментальных подтверждений. Модель предполагает, что контроль “сверху-вниз” осуществляет предсказание, сравнивая шаблон с входящим сигналом, и только незнакомая активность (ошибка предсказания) проходит дальнейшую обработку [27]. Однако обе модели не учитывают возможности дискретизации речи на целостные структуры, превышающие отдельные звуки, на более низких по отношению к коре иерархических уровнях.

Верхние иерархические уровни оценки речи локализируются в областях коры больших полушарий головного мозга. Это, прежде всего, верхняя височная извилина (*gyrus temporalis superior*) при первичном восприятии слуховых стимулов и нижняя лобная извилина (*gyrus frontalis inferior*), которую связывают с оценкой абстрактных лингвистических единиц и принятием решения [29, 30]. Анализ данных, полученных у животных (приматов), а также у человека методами оценки функциональных связей выявил, что между этими областями существуют реципрокные взаимоотношения, на основе которых осуществляется оценка входящего речевого сигнала [31, 32].

В лобной области происходит достаточно ранняя оценка стимулов до начала реализации контроля “сверху-вниз”. Предполагается, что в нижней лобной извилине на временном интервале 90–130 мс от подачи стимула происходит оценка в соответствии с эффектом предшествующего опыта. Несмотря на искажения подаваемой речи и смысловую неоднозначность фонетической последовательности в первые 100 мс от начала стимула, уже в данном временном диапазоне происходит оценка речевого сигнала, хотя она носит достаточно “грубый” характер. Тем не менее, в этот момент в речевом сигнале уже имеется достаточно информации, чтобы произошло сопоставление входного сигнала с предшествующим опытом [27, 28].

Можно полагать, что подобная оценка становится возможной в том случае, когда к коре информация поступает уже разделенной на отдельные структурные единицы. Выявленные в случае

сложного тона и искусственно сгенерированного стимула аналоги *S*-комплекса, сходные с таковыми в начале звука, могут служить маркерами сегментации сложных слуховых стимулов, включая речь. В таком случае в коре анализируется не отдельно каждый частотный элемент структуры речи, а набор частот, объединенных единой структурой, разделенной *S*-комплексами. Анализ учитывает наличие пауз, которые ведут к возникновению *E*-комплекса, свидетельствующему о завершении сегмента.

Можно полагать, что предшествующий опыт человека интегрируется с входящим речевым сигналом через реализацию механизмов контроля как “снизу-вверх”, так и “сверху-вниз”. Кодирование “снизу-вверх” начинается на уровне и с непосредственным участием среднего мозга, который осуществляет первичное выделение речевых субъединиц, соответствующих фонетической структуре. И уже эти субъединицы анализируются в коре больших полушарий с учетом персонального опыта восприятия речи и подчиняются общим принципам предсказательного кодирования для дальнейшего контроля “сверху-вниз”.

Полученные данные позволяют предположить, что выделенные *S*- и *E*-комплексы, возникающие при начале и окончании звучания, а также *S*-комплексы, возникающие при смене структуры звука, являются маркерами первичного кодирования звуковой информации.

*Ограничения исследований.* Исследование выполнено в рамках интраоперационного мониторинга и носит характер описания и обобщения единичных наблюдений. Это ограничило возможности предъявления пациентам большого количества звуковых последовательностей. Важно отметить, что описанные феномены фиксировались и отчетливо проявлялись у всех пациентов, принятых в исследование. Вместе с тем, из-за небольшого количества пациентов, проведение полноценного статистического анализа невозможно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средний мозг реагирует на начало стимула, его окончание и резкую смену частотных характеристик стимула. Можно полагать, что, таким образом, происходит разделение входящей слуховой информации на отдельные дискретные единицы, которые в коре анализируются как целая единица.

*Этические нормы.* Все исследования были проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Исследования проводились в рамках плановых научных тем и комплексного клинического обследования при оказании медицин-

ской помощи в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва). Исследование было одобрено местным этическим комитетом.

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

**Финансирование работы.** Исследование выполнено на средства Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ИВНД и НФ РАН (Москва); в рамках Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ (Москва).

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Renals S., Hain T. Speech Recognition / The Handbook of Computational Linguistics and Natural Language Processing // Eds. Clark A., Fox C., Lappin S. Blackwells, 2010. Chapter 12. P. 299.
2. Attneave F., Olson R.K. Pitch as a medium: a new approach to psychophysical scaling // Am. J. Psychol. 1971. V. 84. № 2. P. 147.
3. Boruta L., Peperkamp S., Crabbé B., Dupoux E. Testing the Robustness of Online Word Segmentation: Effects of Linguistic Diversity and Phonetic Variation / Proceedings of the 2nd Workshop on Cognitive Modeling and Computational Linguistics. Portland. Oregon. USA, 2011. P. 1.
4. Boruta L. A note on the generation of allophonic rules [электронный ресурс]. RT-0401. 2011. inria-00559270v1.
5. Kuhl P.K. Early language acquisition: Cracking the speech code // Nat. Rev. Neurosci. 2004. V. 5. № 11. P. 831.
6. Shea C., Curtin S. Discovering the relationship between context and allophones in a second language: evidence for distribution-based learning // Stud. Second Lang. Acquis. 2010. V. 32. № 4. P. 581.
7. Kazanina N., Phillips C., Idsardi W. The influence of meaning on the perception of speech sounds // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. V. 103. № 30. P. 11381.
8. Shahin K., Johnson K. Acoustic and Auditory Phonetics // Language. 1999. V. 75. № 4. P. 870.
9. Michey C., Xiao L., Oxenham A.J. Characterizing the dependence of pure-tone frequency difference limens on frequency, duration, and level // Hear. Res. 2012. V. 292. № 1–2. P. 1.
10. Oxenham A.J. How We Hear: The Perception and Neural Coding of Sound // Annu. Rev. Psychol. 2018. V. 69. № 1. P. 27.
11. Lau B.K., Mehta A.H., Oxenham A.J. Superoptimal perceptual integration suggests a place-based representation of pitch at high frequencies // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 37. P. 9013.
12. Радионова Е.А. Опыты по физиологии слуха. Нейрофизиологические и психофизические исследования. СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова, 2003. 256 с.
13. Alavash M., Tune S., Obleser J. Modular reconfiguration of an auditory control brain network supports adaptive listening behavior // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019. V. 116. № 2. P. 660.
14. Столярова Э.И. Моделирование механизмов слуховой обработки речевых сигналов // Речевые технологии. 2010. № 2. С. 31.
15. Hackett T.A., Barkat T.R., O'Brien B.M.J. et al. Linking topography to tonotopy in the mouse auditory thalamocortical circuit // J. Neurosci. 2011. V. 31. № 8. P. 2983.
16. Guo W., Clause A.R., Barth-Maron A., Polley D.B. A Corticothalamic Circuit for Dynamic Switching between Feature Detection and Discrimination // Neuron. 2017. V. 95. № 1. P. 180.
17. Moerel M., De Martino F., Formisano E. An anatomical and functional topography of human auditory cortical areas // Front. Neurosci. 2014. V. 8. P. 225.
18. Herreras O. Local field potentials: Myths and misunderstandings // Front. Neural. Circuits. 2016. V. 10. P. 101.
19. Nourski K.V., Steinschneider M., Rhone A.E. et al. Sound identification in human auditory cortex: Differential contribution of local field potentials and high gamma power as revealed by direct intracranial recordings // Brain Lang. 2015. V. 148. P. 37.
20. Moses D.A., Mesgarani N., Leonard M.K., Chang E.F. Neural speech recognition: Continuous phoneme decoding using spatiotemporal representations of human cortical activity // J. Neural. Eng. 2016. V. 13. № 5. P. 056004.
21. Частович Л.А. Физиология речи. Восприятие речи человеком. М.: "Книга по Требованию", 2012. 386 с.
22. Канцерова А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И. и др. Вызванные потенциалы среднего мозга, ассоциированные с началом и окончанием звучания простого тона // Физиология человека. 2022. Т. 48. № 3. С. 5.  
Kantserova A.O., Oknina L.B., Pitskhelauri D.I. et al. Evoked potentials of the midbrain associated with the beginning and end of a sound of a simple tone // Human Physiology. 2022. V. 48. № 3. P. 229.
23. Tadel F., Baillet S., Mosher J.C. et al. Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis // Comput. Intell. Neurosci. 2011. V. 2011. P. 879716.
24. Shen Y. Some Allophones Can Be Important // Language Learning. 1959. V. 9. № 1–2. P. 7.
25. Richter C. Learning Allophones: What Input Is Necessary? / Proceedings of the 42nd annual Boston University Conference on Language Development. United States. Boston (3–5 November 2017). Cascadilla Press, 2018. P. 659.
26. Mitterer H., Reinisch E., McQueen J.M. Allophones, not phonemes in spoken-word recognition // J. Mem. Lang. 2018. V. 98. P. 77.
27. Davis M.H., Sohoglu E., Peelle J.E., Carlyon R.P. Predictive top-down integration of prior knowledge during

- speech perception // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 25. P. 8443.
28. *McClelland J.L., Elman J.L.* The TRACE model of speech perception // *Cogn. Psychol.* 1986. V. 18. № 1. P. 1.
29. *Scott S.K., Johnsrude I.S.* The neuroanatomical and functional organization of speech perception // *Trends Neurosci.* 2003. V. 26. № 2. P. 100.
30. *Poeppel D., Hickok G.* The cortical organization of speech processing // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. № 5. P. 393.
31. *Anwander A., Tittgemeyer M., Cramon D.Y. et al.* Connectivity-based parcellation of Broca's area // *Cereb. Cortex.* 2007. V. 17. № 4. P. 816.
32. *Frey S., Campbell J.S.W., Pike G.B., Petrides M.* Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 45. P. 11435.

## **The Role of Midbrain in Perception of Tone Sequences and Speech: an Analysis of Individual Studies**

**L. B. Oknina<sup>a, \*</sup>, A. O. Kantserova<sup>a</sup>, D. I. Pitshelauri<sup>b</sup>, V. V. Podlepich<sup>b</sup>, G. V. Portnova<sup>a</sup>, I. A. Ziber<sup>c</sup>,  
J. O. Vologdina<sup>a, b</sup>, A. A. Slezkin<sup>a, e</sup>, A. M. Lange<sup>d</sup>, E. L. Masherov<sup>b</sup>, E. V. Strelnikova<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*

<sup>d</sup>*Russian Technological University (MIREA), Moscow, Russia*

<sup>e</sup>*Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia*

\*E-mail: leliia@yandex.ru

Human speech is a complex combination of sounds, auditory events. To date, there is no consensus on how speech perception occurs. Does the brain react to each sound in the flow of speech separately, or are discrete units distinguished in the sound series, analyzed by the brain as one sound event. The pilot study analyzed the responses of the human midbrain to simple tones, combinations of simple tones ("complex" sounds), and lexical stimuli. The work is a description of individual cases obtained in the frame of intraoperative monitoring during surgical treatment of tumors of deep midline tumors of the brain or brain stem. The study included local-field potentials from the midbrain in 6 patients (2 women, 4 men). The S- and E-complexes that emerge at the beginning and end of the sound, as well as the S-complexes that emerge when the structure of the sound changes, were identified. The obtained data suggest that the selected complexes are markers of the primary coding of audio information and are generated by the structures of the neural network that provides speech perception and analysis.

*Keywords:* midbrain, evoked potentials, event-related potentials, speech perception, sound perception.

УДК 612.821.6:612.822.3

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА *Val66Met* ГЕНА НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА (*BDNF*) С ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПИКОВОЙ ЧАСТОТОЙ И МОЩНОСТЬЮ АЛЬФА-РИТМА ЭЭГ У ВЗРОСЛЫХ ИСПЫТУЕМЫХ

© 2023 г. Е. Ю. Приводнова<sup>1, 2, \*</sup>, Н. В. Вольф<sup>1, 2, \*\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

\*E-mail: [privodnovaeu@neuronm.ru](mailto:privodnovaeu@neuronm.ru)

\*\*E-mail: [volfnv@neuronm.ru](mailto:volfnv@neuronm.ru)

Поступила в редакцию 24.06.2022 г.

После доработки 07.09.2022 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Однонуклеотидный полиморфизм в гене *BDNF* (*Val66Met*) регулирует зависимость от активности секрецию нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*), который влияет на нейропротекцию и синаптическую пластичность. В ряде работ *Met*-аллель был ассоциирован с более низкими значениями мощности  $\alpha$ -ритма ЭЭГ у молодых испытуемых, определенного в стандартном частотном диапазоне. Наряду с мощностью, одним из наследуемых ЭЭГ-коррелятов функционирования мозга является индивидуальная пиковая частота  $\alpha$ -ритма (ПЧА). Хотя ПЧА имеет самостоятельное функциональное значение, его ассоциации с полиморфизмом *Val66Met* *BDNF* не изучены. ПЧА используется также для определения границ индивидуальных частотных диапазонов, которые, в отличие от стандартных, более соответствуют функциональным характеристикам ритмов. В настоящей работе проверили на выборке из 192 испытуемых в возрасте 18–78 лет, ассоциирован ли теменнозатылочный ПЧА с полиморфизмом *BDNF* и протестировали генотипические различия в  $\alpha$ -мощности, рассчитанной в стандартных (8–12 Гц) и индивидуальных частотных диапазонах (от (ПЧА –2) до (ПЧА +2) Гц). Выявлено снижение ПЧА у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val*. Генетические различия при определении мощности в индивидуальном частотном диапазоне выявлены как при закрытых (*Val/Met* > гомозиготные генотипы), так и при открытых глазах (*Val*-носители > *Met/Met*). При использовании стандартного диапазона – только при открытых глазах, что, может быть, обусловлено сдвигом функционального диапазона  $\alpha$ -ритма в область низких частот среди носителей *Val/Met*, показавшим снижение ПЧА. Результаты свидетельствуют о том, что включение *Val/Met* в объединенную группу *Met*-носителей при анализе генетических различий в активности мозга может нивелировать различия между *Val/Val* и *Val/Met* генотипами, а также преимуществе использования индивидуальных частотных диапазонов при анализе ассоциированных с *BDNF* особенностей электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

**Ключевые слова:** *BDNF Val66Met* полиморфизм, пиковая частота  $\alpha$ -ритма, фоновая ЭЭГ, мощность  $\alpha$ -ритма, индивидуальные и стандартные частотные диапазоны.

**DOI:** 10.31857/S0131164622600537, **EDN:** XAZUVQ

Нейротрофический фактор мозга (*brain-derived neurotrophic factor, BDNF*) является одним из наиболее изученных нейротрофинов в центральной нервной системе и экспрессируется почти во всех областях мозга [1]. В зрелом мозге функции *BDNF* включают в себя нейропротекцию и регуляцию синаптической пластичности, внося вклад в обеспечение когнитивных функций и психопатологию [1–6]. Однонуклеотидный полиморфизм в гене *BDNF* (*rs6265*) обусловлен заменой валина (*Val*) на метионин (*Met*) в кодоне 66 продомена (*Val66Met*), что влияет на зависимость от ак-

тивности секрецию белка *BDNF* [2]. Высвобождение нейротрофина нарушено у людей, несущих *Met* аллель, по сравнению с генотипом *Val/Val* [2]. Учитывая, что достаточное количество *BDNF* имеет решающее значение для развития и поддержания нормальных нейронных цепей в головном мозге, было высказано предположение, что полиморфизм *BDNF Val66Met* связан с фенотипическими проявлениями. Действительно, исследования ассоциаций генотипа и поведения выявили, что *Met* аллель ассоциирован со сниженными когнитивными показателями и психопатологией [3–6].

Выявление наследственных, генетически детерминированных характеристик активности мозга, или эндофенотипов, связанных с полиморфизмом *Val66Met*, позволяет приблизиться к пониманию нейрофизиологических механизмов его влияния на психические функции.

Мощность электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в состоянии покоя рассматривается как эндофенотип, демонстрирующий биометрическую наследуемость (от 0,49 до 0,85,  $N = 4026$  [7]). В частности, она может быть рассмотрена как эндофенотип полиморфизма *Val66Met*, поскольку ряд исследований показал специфические паттерны мощности ЭЭГ, связанные с этим полиморфизмом [8–11]. Частота колебаний ЭЭГ, показывающая наибольшую мощность в диапазоне  $\alpha$ -ритма – пиковая частота  $\alpha$  (ПЧА) – демонстрирует большую межиндивидуальную вариабельность [12] и также является высоко наследуемым [7, 13] и стабильным маркером, ассоциированным с архитектурой мозга [14], а также общими когнитивными способностями [15, 16]. Вместе с тем в настоящее время показана гетерогенность  $\alpha$ -ритма, обусловленная спецификой его функционально-топографической организации: классический  $\alpha$ -ритм в зрительной коре, а также в сенсомоторной ( $\mu$ -ритм) и височной ( $\lambda$ -ритм) [17]. Не останавливаясь на возможных механизмах генерации  $\alpha$ -ритма [17, 18], которые не рассматриваются в данной статье, при определении ПЧА мы ориентировались на показатель классического теменно-затылочного  $\alpha$ -ритма, который обладает наибольшей индивидуальной стабильностью согласно эмпирическим данным [19]. Спектральная мощность ЭЭГ и ПЧА отражают разные процессы в головном мозге, что делает проверку, представляет ли ПЧА эндофенотип полиморфизма *Val66Met* отдельной научной задачей. Кроме того, ПЧА используется для определения границ индивидуальных частотных диапазонов, которые, в отличие от стандартных, более соответствуют функциональным характеристиками ритмов.

По данным литературы *Met/Met* генотип, как правило, демонстрирует сниженную мощность на частоте  $\alpha$ -ритма как среди индивидуумов без диагностированных психических заболеваний [8, 9], так и у пациентов с большим депрессивным расстройством [10]. Однако в основном *Met/Met* генотип сравнивается с группой *Val*-носителей, и экспериментальная выборка не включает пожилых испытуемых. В настоящем исследовании мы рассмотрели 3 генотипа и расширили возрастные границы выборки.

В отличие от мощности  $\alpha$ -ритма, предположение о связи между полиморфизмом *BDNF Val66Met* и ПЧА не проверялось. На основании данных о лучших когнитивных показателях у людей с более высокой частотой  $\alpha$ -пика [15, 16] и ас-

социациями *Met* аллеля со снижением когнитивных показателей и психопатологией [3–6], мы ожидали обнаружить более низкий уровень ПЧА у *Met*-носителей по сравнению с генотипом *Val/Val*.

Важно отметить, что предыдущие исследования ассоциаций ЭЭГ-показателей и *BDNF* проводились с использованием стандартных частотных диапазонов [8–11]. Известно, что использование стандартных границ частотных диапазонов вместо индивидуальных может приводить к искажениям в анализе мощности и коннективности ЭЭГ у лиц с меньшей ПЧА, например, у пожилых людей [20]. Поскольку мы предположили уменьшение ПЧА у *Met*-носителей, а также использовали гетерогенную по возрасту группу, впервые в данной работе мы проанализировали мощность глобального  $\alpha$ -ритма, определенного на основе индивидуальных частотных диапазонов.

Таким образом, настоящее исследование было нацелено на рассмотрение ПЧА как потенциального эндофенотипа *Val66Met* полиморфизма гена *BDNF* и оценку целесообразности использования индивидуальных границ частотных диапазонов при анализе ассоциаций спектральной мощности ЭЭГ-ритмов и полиморфизма *BDNF* у взрослых испытуемых.

## МЕТОДИКА

В настоящем исследовании принимали участие лица европеоидной расы в возрасте от 18 до 78 лет. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные медицинские заболевания (рак, болезни сердца и диабет), все участники были правшами. Эксперимент начинали с регистрации фоновой ЭЭГ в состоянии бодрствования с закрытыми глазами, а затем с открытыми глазами, по 3 мин на каждое условие. У всех испытуемых были взяты клетки буккального эпителия для генотипирования аллельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met*, из первоначальных 201 испытуемого девять были исключены из анализа ПЧА из-за артефактов в фоновой ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами и еще один – с открытыми глазами.

**Генотипирование.** Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия, как описано ранее [21]. Генотипирование аллельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике *H.I. Sheikh et al.* [22]. В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса *BDNF*, содержащего полиморфизм *rs6265* (номер в базе *Genebank*: AB038670). Первый набор праймеров (P1 и P2) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий однонуклеотидный полиморфизм (SNP), тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является ал-

**Таблица 1.** Праймеры для определения аллельных вариантов *BDNF Val66Met (rs6265)* полиморфизма

Праймеры	Последовательность	<i>T</i> <sub>пл</sub> , °С
P1 (прямой)	5'- cctacagttccaccaggtgagaagagtg -3'	68
P2 (обратный)	5'- tcatggacatgtttgcagcatctaggta -3'	68
P3 ( <i>G</i> аллель специфичный)	5'- ctggctcctcatccaacagctcttctataac -3'	67
P4 ( <i>A</i> аллель специфичный)	5'- atcattggctgacactttcgaaccca -3'	70

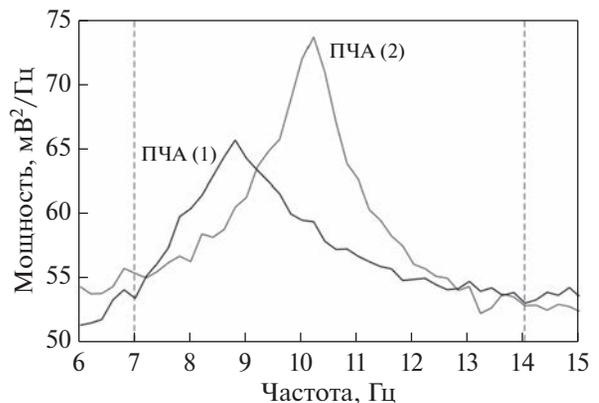
*Примечание:* *T*<sub>пл</sub> – температура плавления, буквы, выделенные жирным курсивом, указывают на 3' конец аллель-специфичных праймеров.

лель-специфичным и учитывает замену *G* → *A* (табл. 1). В одной реакции ПЦР использовали все четыре праймера. Условия амплификации включали начальную денатурацию при 94°C в течение 5 мин, и 30 циклов, состоящих из трех стадий: 94°C – 45 с, 62.5°C – 60 с и 72°C – 60 с. На последней стадии проводили заключительную элонгацию при 72°C 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.

*Регистрация ЭЭГ и расчет индивидуальной пиковой частоты α-ритма.* Во время записи 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 кΩ. ЭЭГ оцифровывали с частотой 1000 Гц и полосой пропускания 0–50 Гц. Одновременно регистрировали электроокулограмму, которая была использована для идентификации движений глаз и моргания. При очистке данных артефактные эпохи отбраковывали сначала вручную. Затем все оставшиеся данные были подвергнуты анализу независимых компонентов (*independent component analysis, ICA*) с использованием алгоритма *runica* в наборе инструментов *EEGLAB* (<http://www.sccn.ucsd.edu/ee-glab/>). Все независимые компоненты были проверены с использованием алгоритма *SASICA* при зрительном контроле, а компоненты, не представляющие источник нейронной активности, были удалены из данных (менее 20% компонентов в каждой записи). Высокое частотное разрешение необходимо для корректной оценки интер-вариабельности ПЧА [19], поэтому данные

ЭЭГ были сегментированы на 5-секундные эпохи для достижения разрешения по частоте в 0.2 Гц. После расчета спектральной мощности с помощью быстрого преобразования Фурье, ПЧА определяли по частоте, на которой мощность ЭЭГ была наибольшей в расширенном α-диапазоне от 7 до 14 Гц [23] в отведениях *P1, P3, P5, P7, Pz, P8, P6, P4, P2, PO3, PO5, PO7, POz, PO8, PO6, PO4, O1, Oz, O2*. В анализ брали среднее значение ПЧА всех использованных каналов. Базовые значения ПЧА были получены из записей ЭЭГ с закрытыми и открытыми глазами в состоянии покоя. Примеры более низких и более высоких значений ПЧА показаны на рис. 1. Спектральную мощность вычисляли с помощью быстрого преобразования Фурье на полуторасекундных эпохах отдельно для закрытых и открытых глаз. Поскольку у *Met/Met* генотипа была показана меньшая мощность α-ритма, затрагивающая все области мозга [8, 10], был рассчитан показатель глобальной мощности. Границы индивидуального частотного α-диапазона рассчитывали относительно ПЧА: от (ПЧА – 2) до (ПЧА + 2) Гц; стандартный частотный α-диапазон определяли в пределах 8–12 Гц.

*Статистический анализ.* Статистический анализ проводили с использованием *SPSS 25*. Все ко-



**Рис. 1.** Примеры низкой (ПЧА 1) и высокой (ПЧА 2) пиковой частоты α-ритма в ситуации закрытых глаз. ПЧА определяли как частоту максимальной мощности в α-диапазоне от 7 до 14 Гц в теменно-затылочных отведениях.

**Таблица 2.** Демографические характеристики в группах с разными генотипами *Val66Met* полиморфизма гена *BDNF*

Характеристики групп	<i>Val/Val</i> ( <i>n</i> = 129)	<i>Val/Met</i> ( <i>n</i> = 53)	<i>Met/Met</i> ( <i>n</i> = 10)	Различия между <i>Val/Val</i> , <i>Val/Met</i> и <i>Met/Met</i>
Муж./жен., <i>n</i>	52/77	28/25	3/7	$\chi^2(2) = 3.152, p = 0.207^*$
Возраст, годы, <i>M</i> ( <i>SD</i> )	38.43(19.23)	36.83(20.08)	39.20(6.21)	$F(2, 189) = 0.143, p = 0.867^{**}$
Образование, годы, <i>M</i> ( <i>SD</i> )	13.42(01.7)	13.7(1.5)	14.10(0.5)	$F(1, 190) = 1.201, p = 0.303^{**}$

Примечание: \* – критерий согласия  $\chi^2$ , \*\* – дисперсионный анализ.

личественные переменные демонстрировали распределение, удовлетворительно приближенное к нормальному согласно руководству [24] (значения эксцесса в пределах 0–7 и асимметрии в пределах 0–2). Ассоциации генотипа *BDNF* с ПЧА и средней мощностью  $\alpha$ -ритма, рассчитанной с использованием стандартного и индивидуального частотных диапазонов, тестировали отдельно для закрытых и открытых глаз с помощью *ANCOVA* с выделением фактора *BDNF* (*Val/Val*, *Val/Met*, *Met/Met*) и включением переменных ПОЛ (мужчины, женщины) и хронологический ВОЗРАСТ (в годах) в качестве ковариат. Дальнейшее исследование значимых факторов проводили с помощью метода плановых сравнений. В связи с исследованием генетических различий, мы рассматривали только те статистически значимые результаты, которые включали фактор генотипа и его взаимодействия с другими факторами. Величину эффекта рассчитывали по  $\eta^2$  (*partial eta squared*). Коррекцию частоты ложных эффектов

(*false discovery rate, FDR*) применяли для контроля множественных сравнений (открытые и закрытые глаза) в соответствии с процедурой, описанной в работе [25].

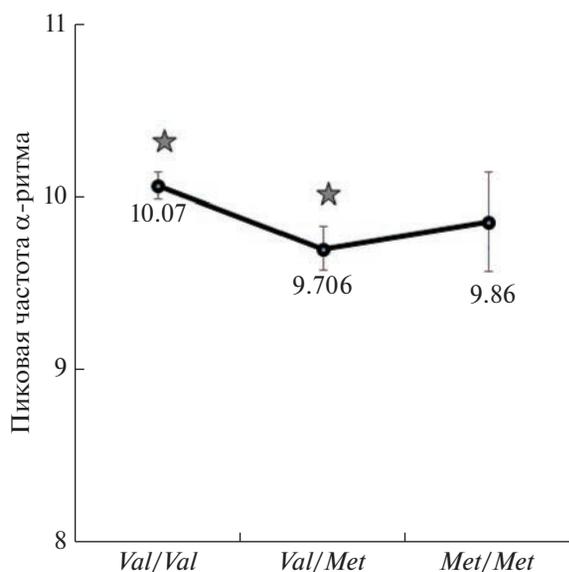
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение генотипов в выборке, включенной в анализ состояния закрытых глаз, было следующим: *Val/Val*, *n* = 129 (67.2%); *Val/Met*, *n* = 53 (27.6%); *Met/Met*, *n* = 10 (5.2%). Частота аллелей для *Val* составила 81%, а для *Met* – 19%, что не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 2.059, p = 0.357$ ). Поскольку были найдены свидетельства, что фоновая активность ЭЭГ у генотипов *Val/Met* и *Met/Met* отличалась друг от друга [9], мы не пошли по пути объединения носителей *Met* аллеля в одну группу и проанализировали 3 генотипа. Группы с разным вариантом генотипа не отличались по половозрастному составу и уровню образования (табл. 2).

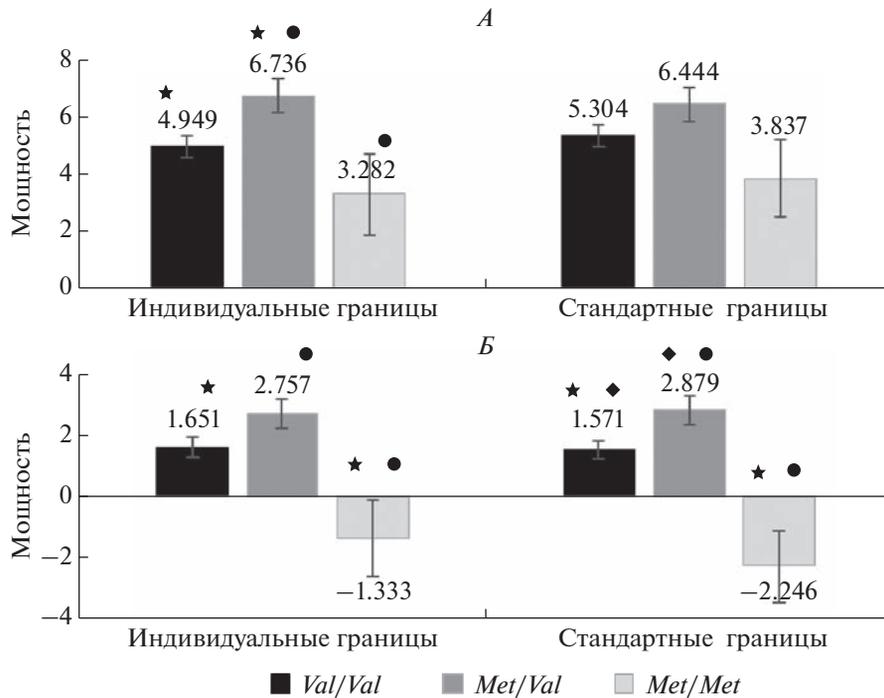
*Вклад полиморфизма Val66Met гена BDNF в пиковую частоту  $\alpha$ -ритма.* Под контролем возраста и пола было выявлено влияние фактора *BDNF* на ПЧА при закрытых глазах ( $F(2, 187) = 3.091, p = 0.048, \eta^2 = 0.032$ ), в основе которого лежало снижение ПЧА у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* ( $p = 0.015$ ) (рис. 2). Повтор анализа для ПЧА, рассчитанного при открытых глазах, выявил аналогичные статистически значимые эффекты.

*Вклад полиморфизма Val66Met гена BDNF в спектральную мощность  $\alpha$ -ритма.* В состоянии закрытых глаз для показателей мощности  $\alpha$ -ритма, рассчитанной в индивидуальном частотном диапазоне, под контролем возраста и пола выявлено статистически значимое влияние фактора *BDNF* ( $F(2, 187) = 4.369, p = 0.014, \eta^2 = 0.045$ ), которое заключалось в большей мощности у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* ( $p = 0.012$ ) и *Met/Met* ( $p = 0.022$ ). Для показателей мощности  $\alpha$ -ритма, рассчитанной в стандартном частотном диапазоне, эффект генотипа *BDNF* не был статистически значимым ( $F(2, 187) = 1.977, p = 0.141, \eta^2 = 0.021$ ).

В состоянии открытых глаз для показателей мощности  $\alpha$ -ритма, рассчитанной в индивидуальном частотном диапазоне, под контролем возраста и пола выявлено статистически значимое



**Рис. 2.** Значения пиковой частоты  $\alpha$ -ритма ( $M \pm SE$ , Гц) у генотипов *BDNF Val/Val*, *Val/Met* и *Met/Met* при закрытых глазах (скорректированные на возраст и пол). Звездочкой обозначены значения со значимыми различиями.



**Рис. 3.** Значения средней мощности  $\alpha$ -ритма ( $M \pm SE$ ,  $10 \times \log_{10}$  (мВ<sup>2</sup>/Гц)), рассчитанной в индивидуальных и стандартных границах частот, у генотипов *BDNF Val/Val*, *Val/Met* и *Met/Met* при закрытых (А) и открытых глазах (Б) (скорректированные на возраст и пол). Одинаковыми фигурами обозначены значения со статистически значимыми различиями.

влияние фактора *BDNF* ( $F(2, 186) = 6.535$ ,  $p = 0.002$ ,  $\eta^2 = 0.066$ ), которое заключалось в меньшей мощности у *Met/Met* по сравнению с *Val/Val* ( $p = 0.006$ ) и *Val/Met* ( $p = 0.001$ ). Для показателей мощности  $\alpha$ -ритма, рассчитанной в стандартном частотном диапазоне, также выявлено статистически значимое влияние фактора *BDNF* ( $F(2, 186) = 8.817$ ,  $p = 0.000$ ,  $\eta^2 = 0.087$ ), которое заключалось в меньшей мощности у *Met/Met* по сравнению с *Val/Val* ( $p = 0.001$ ) и *Val/Met* ( $p = 0.000$ ), а также более высокой мощностью у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* ( $p = 0.028$ ) (рис. 3).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Ассоциированные с полиморфизмом Val66Met гена BDNF различия в пиковой частоте  $\alpha$ -ритма.* В исследовании было впервые обнаружено, что независимо от половых и возрастных различий полиморфизм *Val/Met* был связан с более низким теменно-затылочным ПЧА по сравнению с *Val/Val*. Исследования ассоциаций генотипа и поведенческих характеристик показывают, что аллель *Met* может быть связан со снижением когнитивных функций и психопатологией [3, 4, 26]. С позиции нейронаук связь между *Met* аллелем и сниженными результатами в тестах опосредуется структурными особенностями мозга и специфическими паттернами его активности [8, 10]. Направлением

последующих исследований может стать проверка, связаны ли более низкие значения теменно-затылочного ПЧА в состоянии покоя у *Met*-носителей со снижением когнитивных функций в группе взрослых людей без диагностированных психопатологий. Это кажется возможным, потому что, с одной стороны, для ПЧА показана положительная связь с выполнением задач на эпизодическую память [27], а также с интеллектом на уровне общего фактора *g* [15]. С другой стороны, носители *Met* аллеля демонстрируют более низкие результаты в ряде тестов на память, чем гомозиготы *Val/Val* [3], и сниженные показатели общего интеллекта [28]. Вопреки нашему предположению о снижении ПЧА у всех *Met*-носителей, эффект был выявлен только у гетерозигот *Val/Met* и отсутствовал у *Met/Met*, которые по показателю ПЧА занимали промежуточное положение между *Val/Val* и *Val/Met*. Этот факт указывает на нежелательность объединения в одну группу всех носителей *Met* аллеля, как это часто делается в исследованиях эффектов *Val66Met* полиморфизма гена *BDNF*.

*Ассоциированные с полиморфизмом Val66Met гена BDNF различия в мощности  $\alpha$ -ритма.* При закрытых глазах на гетерогенной по возрасту группе испытуемых нами обнаружено снижение определенной на основе индивидуальных частотных границ мощности  $\alpha$ -ритма у *Met/Met* по сравне-

нию с *Val/Met* генотипом, но эффект отсутствовал при использовании стандартного частотного диапазона. Однако ранее при использовании стандартного частотного диапазона аналогичный эффект был зафиксирован среди молодых пациентов с депрессивным расстройством [10]. Также в этих условиях нами впервые выявлено достоверное увеличение мощности  $\alpha$ -ритма у носителей *Val/Met* по сравнению с гомозиготами *Val/Val*. При открытых глазах, выявленные нами меньшие значения мощности  $\alpha$ -ритма у *Met/Met* по сравнению с *Val/Met* при использовании обоих способов расчета диапазонов согласуются с данными, полученными на молодых испытуемых при использовании стандартного диапазона [8].

Уменьшение мощности фонового  $\alpha$ -ритма наблюдается при старении, на начальной стадии болезни Альцгеймера [29], при депривации сна [30], и в целом ассоциируется с повышенной возбудимостью. В свою очередь высокую мощность  $\alpha$ -ритма связывают с процессами селекции и торможения нерелевантной информации [31]. Повышенные значения мощности у носителей *Val/Met* по сравнению с гомозиготами *Val/Val*, выявленные в данной работе, согласуются с данными о более высоких показателях исполнительного контроля у *Met*-носителей (систематический обзор 82 работ, [3]), однако предположение о связи повышенной мощности  $\alpha$ -ритма и исполнительных функций только у гетерозигот *Val/Met* требует дополнительной проверки с использованием психометрических тестов.

Значимое снижение ПЧА в группе гетерозигот *Val/Met* по сравнению с гомозиготами *Val/Val* может приводить к смещению границ функциональных частотных диапазонов в область низких частот среди носителей *Val/Met* и, таким образом, иметь важное значение для сравнительного анализа индикаторов мощности ЭЭГ, особенно при включении в исследование испытуемых старшей возрастной группы. Известно, что прогрессивное снижение ПЧА наблюдается при старении [20] и может накладываться на генетические различия. В согласии с данным предположением мы выявили генетические различия в мощности  $\alpha$ -ритма при закрытых глазах только при использовании индивидуального частотного диапазона.

Для состояния открытых глаз снижается влияние способа определения границ частотных диапазонов на проявление генетических эффектов: опосредованные *Val66Met* полиморфизмом гена *BDNF* различия выявлены при использовании как индивидуального, так и стандартного диапазона. Это может быть обусловлено тем, что при открывании глаз происходит снижение мощности  $\alpha$ -ритма, и захват быстрых ритмов в стандартный  $\alpha$ -диапазон у *Val/Met* генотипа и пожилых испытуемых может вносить меньший вклад в

итоговые значения мощности, тем самым оказывая меньшее влияние на эффекты. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе использования индивидуальных частотных диапазонов при исследовании генетических особенностей различных ритмов ЭЭГ, особенно при расширении возрастных границ выборки.

Приведенные оценки величины эффекта показывают, что для ПЧА и мощности  $\alpha$ -ритма при закрытых глазах она была малой (объясняла 3.2% вариабельности ЧПА, 2.1% вариабельности мощности для стандартного и 4.5% — для индивидуального частотных диапазонов) и средней при открытых глазах (8.7% для стандартного и 6.6% для индивидуального частотных диапазонов), согласно руководству [32]. Известно, что влияние полиморфизма опосредовано эпигенетическими влияниями, средовыми факторами, и взаимодействием с другими полиморфизмами, поэтому малая и средняя величина эффекта часто встречается в работах подобного типа [8–10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе выявлены ассоциации полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* с характеристиками ПЧА и мощности  $\alpha$ -ритма. Профиль *Val/Met* характеризовался снижением ПЧА и повышением мощности, по сравнению с другими генотипами, в то время как у *Met/Met* — снижением мощности  $\alpha$ -ритма. Генетические различия наиболее ярко проявляются при анализе мощности  $\alpha$ -ритма, определенной на основе индивидуальных границ частотного диапазона. Значимое снижение ПЧА в группе *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* может приводить к смещению границ функциональных частотных диапазонов в область низких частот среди носителей *Val/Met* и, таким образом, иметь важное значение для сравнительного анализа индикаторов мощности ЭЭГ, особенно при включении в исследование испытуемых старшей возрастной группы. В целом, результаты свидетельствуют, что включение *Val/Met* в объединенную группу *Met*-носителей при анализе активности мозга может нивелировать различия между *Val/Val* и *Val/Met* генотипами, а также преимуществе использования индивидуальных частотных диапазонов при анализе ассоциированных с полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* особенностей электрофизиологической активности мозга.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск).

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

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

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P.* Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 363.
2. *Tsai S.J.* Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 11. P. 156.
3. *Toh Y.L., Ng T., Tan M. et al.* Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review // *Brain Behav.* 2018. V. 8. № 7. P. e01009.
4. *Kishi T., Yoshimura R., Ikuta T., Iwata N.* Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses // *Front. Psychiatry.* 2018. V. 8. P. 308.
5. *Youssef M.M., Underwood M.D., Huang Y.Y. et al.* Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 21. № 6. P. 528.
6. *Zarza-Rebollo J.A., Molina E., López-Isac E. et al.* Interaction Effect between Physical Activity and the BDNF Val66Met Polymorphism on Depression in Women from the PISMA-ep Study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. V. 19. № 4. P. 2068.
7. *Malone S.M., Burwell S.J., Vaidyanathan U. et al.* Heritability and molecular-genetic basis of resting EEG activity: a genome-wide association study // *Psychophysiology.* 2014. V. 51. № 12. P. 1225.
8. *Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson-Stone C. et al.* Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity // *Biol. Psychol.* 2008. V. 79. № 2. P. 275.
9. *Roy N., Barry R.J., Fernandez F.E. et al.* Electrophysiological correlates of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 17915.
10. *Zoon H.F., Veth C.P., Arns M. et al.* EEG alpha power as an intermediate measure between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and depression severity in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 30. № 3. P. 261.
11. *Bachmann V., Klein C., Bodenmann S. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism modulates sleep intensity: EEG frequency- and state-specificity // *Sleep.* 2012. V. 35. № 3. P. 335.
12. *Janssens S., Sack A.T., Ten Oever S., de Graaf T.A.* Calibrating rhythmic stimulation parameters to individual electroencephalography markers: The consistency of individual alpha frequency in practical lab settings // *Eur. J. Neurosci.* 2022. V. 55. № 11–12. P. 3418.
13. *Vandenbosch M., van 't Ent D., Boomsma D.I. et al.* EEG-based age-prediction models as stable and heritable indicators of brain maturational level in children and adolescents // *Hum. Brain Mapp.* 2019. V. 40. № 6. P. 1919.
14. *Valdés-Hernández P.A., Ojeda-González A., Martínez-Montes E. et al.* White matter architecture rather than cortical surface area correlates with the EEG alpha rhythm // *Neuroimage.* 2010. V. 49. № 3. P. 2328.
15. *Grandy T.H., Werkle-Bergner M., Chicherio C. et al.* Individual alpha peak frequency is related to latent factors of general cognitive ability // *Neuroimage.* 2013. V. 79. P. 10.
16. *Rathee S., Bhatia D., Punia V., Singh R.* Peak Alpha Frequency in Relation to Cognitive Performance // *J. Neurosci. Rural Pract.* 2020. V. 11. № 3. P. 416.
17. *Lopes da Silva F.* EEG and MEG: relevance to neuroscience // *Neuron.* 2013. V. 80. № 5. P. 1112.
18. *Мауеров Е.Л.* Электрохимическая обратная связь, как один из возможных механизмов генерации низкочастотной составляющей биологической активности мозга // *Биофизика.* 2019. Т. 64. № 3. С. 572.
19. *Базанова О.М.* Вариабельность и воспроизводимость индивидуальной частоты альфа-ритма ЭЭГ в зависимости от экспериментальных условий // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2011. Т. 61. № 1. С. 102.
20. *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.
21. *Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В.* Полиморфизм stin2vntg гена транспортера серотонина: ассоциации с эффективностью кратковременной памяти у молодых и пожилых испытуемых // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. № 5. С. 570.
22. *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.
23. *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.
24. *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.
25. *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.
26. Jones R., Craig G., Bhattacharya J. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Is Associated with a Reduced ERP Component Indexing Emotional Recollection // *Front. Psychol.* 2019. V. 10. P. 1922.
27. Puttaert D., Wens V., Fery P. et al. Decreased Alpha Peak Frequency Is Linked to Episodic Memory Impairment in Pathological Aging // *Front. Aging Neurosci.* 2021. V. 13. P. 711375.
28. Miyajima F., Ollier W., Mayes A. et al. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly // *Genes Brain Behav.* 2008. V. 7. № 4. P. 411.
29. Bruegggen K., Fiala C., Berger C. et al. Early Changes in Alpha Band Power and DMN BOLD Activity in Alzheimer's Disease: A Simultaneous Resting State EEG-fMRI Study // *Front. Aging Neurosci.* 2017. V. 9. P. 319.
30. Wu J., Zhou Q., Li J. et al. Decreased resting-state alpha-band activation and functional connectivity after sleep deprivation // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 484.
31. Händel B., Haarmeier T., Jensen O. Alpha Oscillations Correlate with the Successful Inhibition of Unattended Stimuli // *J. Cogn. Neurosci.* 2011. V. 23. № 9. P. 2494.
32. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988. P. 590.

## Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is Associated with Individual Alpha Peak Frequency and Alpha Power in Adults

E. Yu. Privodnova<sup>a, b, \*</sup>, N. V. Volf<sup>a, b, \*\*</sup>

<sup>a</sup>Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

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

\*E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

\*\*E-mail: volfnv@neuronm.ru

Single-nucleotide polymorphism within the BDNF gene (Val66Met) influences activity-dependent secretion of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which affects neuroprotection and synaptic plasticity. Several studies found associations between Met allele and lower power of the EEG  $\alpha$ -rhythm determined in the standard frequency range in young adults. Along with the power, one of the highly heritable EEG correlates of brain functions is the individual  $\alpha$ -peak frequency (IAPF). Although IAPF has independent functional significance, its association with the Val66Met BDNF polymorphism has not been studied. IAPF is also used to determine the boundaries of individual frequency ranges; in contrast to the standard ones, they reflect functional characteristics of rhythms to a greater extent. We explored in 192 subjects aged 18–78 years whether parieto-occipital IAPF is associated with BDNF polymorphism and tested genotypic differences in  $\alpha$ -power calculated in standard (8–12 Hz) and individual (from (IAPF –2) to (IAPF +2) Hz) frequency ranges. IAPF was decreased in Val/Met in comparison to Val/Val. For individual frequency range, genetic differences were found in both eyes closed (Val/Met > homozygous genotypes) and eyes open (Val-carriers > Met/Met) condition. For standard frequency range – only in eyes open condition, which may be due to a shift of the  $\alpha$ -functional range towards a region of low frequencies among Val/Met-carriers that showed a decrease in IAPF. The results indicate that the inclusion of Val/Met in the combined group of Met-carriers in the analysis of genetic differences in brain activity can eliminate the differences between Val/Val and Val/Met genotypes, as well as the advantage of using individual frequency bands in the analysis of BDNF-associated features of EEG.

**Keywords:** BDNF Val66Met polymorphism, individual  $\alpha$ -peak frequency, resting-state EEG,  $\alpha$ -power, individual and standard frequency ranges.

УДК 612.8

## О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ПРОСТОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ РЕАКЦИИ

© 2023 г. А. А. Кулаков\*

Казанский национальный исследовательский технический университет  
имени А.Н. Туполева – КАИ, Казань, Россия

\*E-mail: alekulakov@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.07.2022 г.

После доработки 17.09.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

К настоящему времени изучено большое разнообразие распределений простой сенсомоторной реакции (ПСМР). В данной работе мы также изучили распределения этого явления, с учетом того, что ПСМР имеет постоянную и переменную части. Распределение постоянной компоненты ПСМР носило характер нормального, а распределение переменных компонент имело более сложный вид. Анализ распределения ПСМР у одного испытуемого в течение 36 мин показал, что как постоянная, так и переменная части ПСМР имели многопиковое распределение и длинный “хвост” в диапазоне больших значений. Изучение поведения параметров ПСМР в течение относительно длительного периода времени наряду с возрастанием постоянной части ПСМР выявило периодические и скачкообразные изменения как постоянной компоненты, так и переменных компонент. Предполагается, что подобные различия связаны с изменением в структуре передачи возбуждения от сенсоров до моторной коры во времени.

**Ключевые слова:** простая сенсомоторная реакция, распределение латентного времени, утомление, постоянная и переменная части латентного времени.

**DOI:** 10.31857/S0131164622600616, **EDN:** MJYHHB

Простая сенсомоторная реакция (ПСМР) широко применяется для изучения различных психофизиологических явлений [1, 2]. В работе [3] показано, что значения латентного времени в зависимости от возраста очень вариабельны, и для одного возраста превышают временной тренд изменений, что позволяет говорить о преимуществе индивидуальной вариабельности латентного времени перед различными воздействиями. Изучение распределения латентного времени дает сильные отклонения от нормального распределения, которые заключаются в том, что диапазон значений этого параметра от минимального до пикового значения частоты встречаемости гораздо меньше, чем от пикового до максимальных значений.

При этом данные получались для разных ответов: обычная сенсомоторная реакция [4], реакции на движущийся объект [5–7], саккады [8–11], мультимодальные ответы [12], условно рефлекторные ответы у крыс [13], и разных стимулов: световые вспышки [14], постоянный сигнал до ответа, предъявление слова [15], картинки, интервалы между спайками [16].

Рассмотрению различных аспектов этого явления посвящен ряд обзоров [17–26]. Модели для распределений предлагают самые различные – нормальное распределение, экспоненциально-нормальное, логнормальное, обратно-нормальное, Вейбулла, Вальда, и другие [5, 15, 17,

27]. Конечно, такое разнообразие вызывает разногласия и неопределенности. Возможно, это связано с различными методиками измерения, так как предъявление визуального сигнала может быть и в виде пятна на экране монитора, или слова, или иконки, картинки, или импульса света. Часто сигнал различается по интенсивности. Обычная практика измерений заключается в том, что время ожидания от предыдущего указывающего сигнала до сигнала (импульса, либо непрерывно длящегося) на реакцию составляет 1–5 с, причем время ожидания изменяется случайным образом, чтобы испытуемый не смог привыкнуть к режиму возбуждения и подстроиться к нему. При этом для достижения большей точности, проводится большое количество измерений, на это уходит достаточно много времени, за которое испытуемый может ощущать утомление. Однако следует обратить внимание на явление, которое почему-то не получило должного внимания исследователей. Это явление непостоянства латентного времени от периода ожидания [28], когда при малом времени ожидания латентное время больше, чем при длительном. Мы повторили эксперименты *P. Niemi* и *R. Naatanen* [28], максимально упростив ход исследования, т.е. отказавшись от предшествующего периода (*Foreperiod*), так как в предварительных опытах было показа-

но, что использование предшествующего периода значительно искажает зависимость.

Нами было показано, что латентное время состоит из двух величин: постоянной и переменной, при этом, чем короче время ожидания, тем больше латентное время. Процесс снижения латентного времени с увеличением периода ожидания укладывается в модель мультиэкспоненциального спада, который длится как раз 3–5 с [29]. Это означает, что в массиве данных появляются высокие значения латентного времени, связанные с вариацией времени ожидания. Поэтому мы предприняли исследование по определению распределения параметров ПСМР у группы испытуемых с учетом этого момента. Кроме того, исследовали, как изменяются параметры ПСМР в ходе их длительного измерения, чтобы оценить влияние утомления.

### МЕТОДИКА

В исследовании участвовало более 370 студентов (средний возраст 15–16 лет) колледжа КНИТУ-КАИ им. А.Н. Туполева (г. Казань) в рамках занятий по общей биологии для иллюстрации понятия ПСМР. Измерения проводили на добровольцах в 2015–2016 и 2016–2017 учебных годах в 19 группах. Измерения выполняли однократно после инструктажа. Кроме того, в исследовании принимали участие студенты 3–4 курсов в рамках занятий по физиологии человека. Протокол эксперимента подробно описан в нашей ранее опубликованной работе [29]. На экране монитора компьютера в центре высвечивалось красное квадратное пятно размером 5 мм. Испытуемый должен был сразу нажать на кнопку мыши и тем самым погасить пятно. После этого выдерживался промежуток времени ожидания (1–3000 мс, представленный рандомизированным образом) и вновь на экране появлялось пятно, цикл повторялся 50 раз. Интервалы ожидания располагались по квадратичному закону, так что при коротких периодах ожидания расстояние между соседними точками было меньше. Так старались охватить весь динамический диапазон времени ожидания. Общее время исследования на одного испытуемого составляло 80–90 с. Результаты измерений записывали. Анализ и определение параметров спада латентного времени реакции проводили с некоторыми изменениями. Ранее [29] мы использовали ранжирование значений латентного времени по убыванию, а времени ожидания – по возрастанию согласно работе [30], затем, начиная с перегиба в “хвосте” зависимости, фиксировали последующие на одном уровне (примерно в последней трети четверти зависимости). Подход, который предлагал А.М. Кукинов [30], заключающийся в сдвиге всей кривой относительно центральной точки против часовой стрелки, не использовался ввиду достаточно большого разброса экспериментальных значений. При ранжирова-

нии экспериментальных значений по убыванию, на снижение кривой, обусловленное процессом снижения латентного времени, накладывается вариационный ряд ошибки, тоже снижающийся, но нелинейно. Поэтому выбрав точку перегиба в “хвосте” ранжированной зависимости, фиксировали на этом уровне значения латентного времени и запоминали разницы между ранжированным и фиксированным значениями. После этого вычитали эти разницы из симметричных точек (относительно центра) в начале зависимости. Таким образом, из ранжированных значений вычленили приблизительно вариационную кривую ошибки. Этот подход мы предварительно проверяли на искусственно зашумленных мультиэкспоненциальных зависимостях подобно работе [31] и убедились в достаточно хорошей “реконструкции” экспериментальных кривых. Когда в экспериментальных значениях встречались слишком сильные отклонения (либо реагирование раньше предъявления раздражителя, либо чрезмерное запаздывание), мы отбрасывали эти точки, или устанавливали вместо ошибочного среднее между соседними точками. Ход изменения экспериментальных значений в ходе “реконструкции” приведен на рис. 1. Таких правок, как правило, на зависимость было 1–5. После этого производили определение параметров спада с использованием модели:

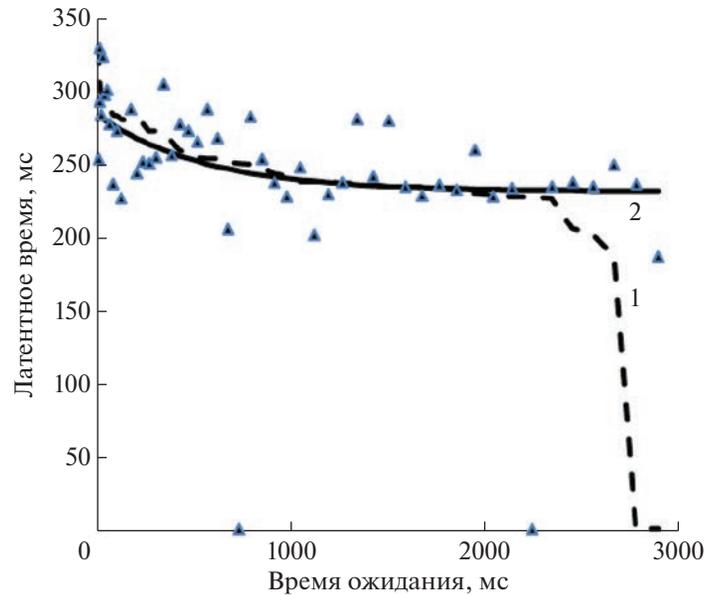
$$I_t = A_0 + \sum_{i=1}^n A_i \exp(-t/\tau_i), \quad (1)$$

где  $A_0$  – постоянная величина латентного времени,  $A_i$  и  $\tau_i$  – амплитуда и постоянная релаксации  $i$ -той компоненты соответственно,  $t$  – момент времени от предыдущей реакции на раздражение,  $I_t$  – определяемая величина латентного времени.

Расчеты проводили с помощью подпрограммы “поиск решения” методом обобщенного понижающего градиента программы “*Microsoft Excel*”. Средняя относительная ошибка составляла 3–5%. Статистические расчеты также проводили с помощью программы “*Microsoft Excel*”.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используемая выборка (377 испытуемых) позволяла получить достаточно четкие зависимости. Менее всего вариабельность оказалась у постоянной величины латентного времени  $t_0$  (среднее – 221.2 мс, ошибка – 18.7 мс). Гистограмма распределения латентного времени дает близкую к нормальному распределению зависимость (рис. 2, А). А вот гистограммы времен релаксации быстрой и медленной компонент спада имеют длинный хвост в сторону больших значений (рис. 2, Б, В). Поскольку эти гистограммы построены по “реконструированным” данным, было интересно сравнить их с распределением реальных ошибок, т.е. с разницеми между эксперимен-



**Рис. 1.** Зависимость латентного времени от периода ожидания.

Треугольники — экспериментальные точки. 1 — зависимость после ранжирования. 2 — вычисленная по уравнению (1) зависимость.

тальными и теоретическими значениями. При этом, чтобы сравнивать достаточно большие различия между испытуемыми, а также учитывая тот факт, что в зависимости от времени ожидания латентное время снижается, мы использовали значения приведенной ошибки, т.е.:

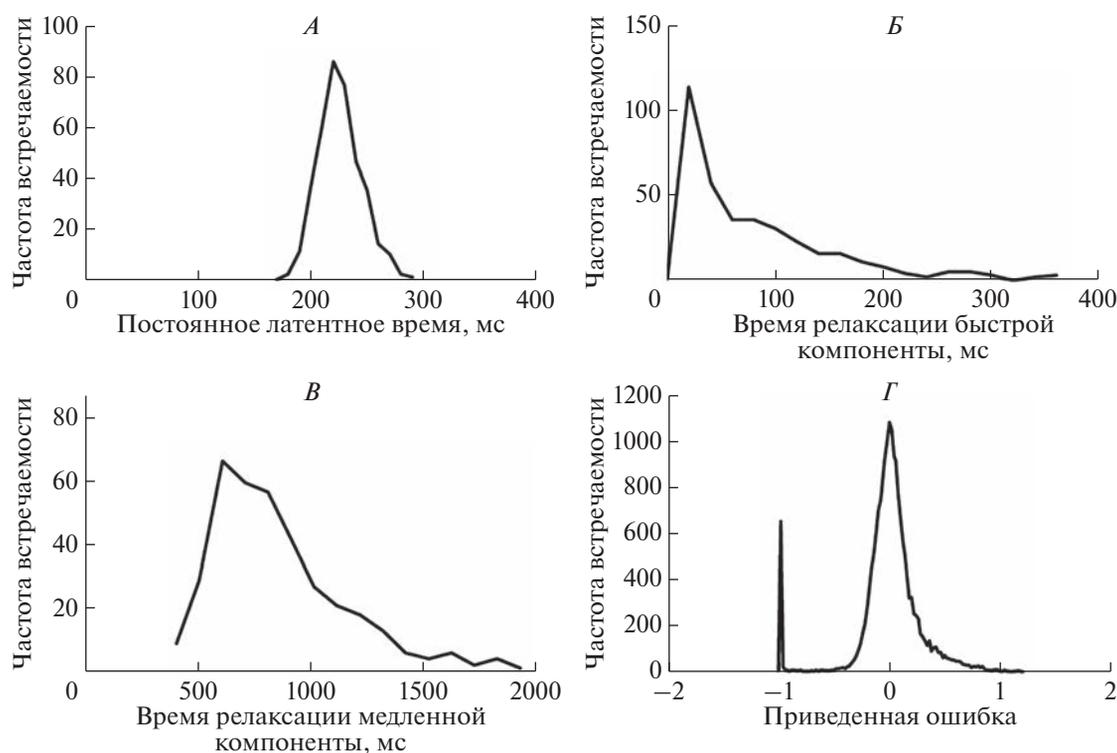
$$\Delta t = \frac{t_{\text{эксп}} - t_{\text{теор}}}{t_{\text{теор}}}, \quad (2)$$

где  $\Delta t$  — ошибка при данном времени ожидания,  $t_{\text{эксп}}$  — величина экспериментального значения латентного времени при данном периоде ожидания,  $t_{\text{теор}}$  — величина рассчитанного значения латентного времени при данном периоде ожидания. Таким образом, для каждого испытуемого получалось до 49 значений ошибки, а всего более 23 тысяч значений, что позволило построить гистограмму с большим количеством квантилей (рис. 2, Г). Поскольку здесь мы использовали все экспериментальные значения без исключений, гистограмма имеет несколько другой вид, нежели на рис. 2, А. При величине приведенного значения ошибки, равной  $-1$ , имеется узкий пик. Это значения ошибки, связанные с неправильным досрочным нажатием на кнопку мыши. Ошибки запаздывания распределены по времени в виде относительно длинного хвоста. Тем не менее, за исключением досрочных реагирований, сравнение полученного распределения с нормальным по методу Смирнова-Колмогорова [32] дало величину значимости  $-p = 0.01$ , т.е. можно утверждать, что распределение приведенной ошибки очень близко к нормальному.

В отличие от постоянного латентного времени, графики распределения периода релаксации быстрой и медленной компонент показали сильную асимметрию с длинным хвостом в области больших значений, что позволяет говорить о разноразности постоянной и переменной компонент латентного времени.

Эти данные были получены в результате однократных измерений у достаточно большой выборки испытуемых. Поскольку вариабельность полученных результатов очень высока, мы решили проверить распределение у одного испытуемого. Из группы студентов 3 курса вечернего отделения был выбран испытуемый с высоким коэффициентом силы центральной нервной системы (ЦНС) по Е.П. Ильину [33], определенной по теппинг-тесту.

С тем, чтобы уменьшить влияние продолжительности испытания, 50 интервалов времени ожидания были подобраны в виде блока  $5 \times 10$  измерений так, чтобы эти интервалы были псевдослучайно разбросаны по блоку так, чтобы по горизонтали и по вертикали среднее время ожидания было бы примерно одинаково. Сформированная последовательность затем была повторена в полученном порядке много раз, так что получился ряд из периодически повторяющихся с периодом 50 интервалов времен ожидания. Испытуемого предупредили, что измерение будет проводиться до 1200 предъявлений стимулирующего пятна на экране монитора с тем, чтобы он был внимателен в течение всего периода. В результате этого эксперимента был получен массив из 2 столбцов значений, первый — времени ожидания, второй — соответственно латентному времени. Определение



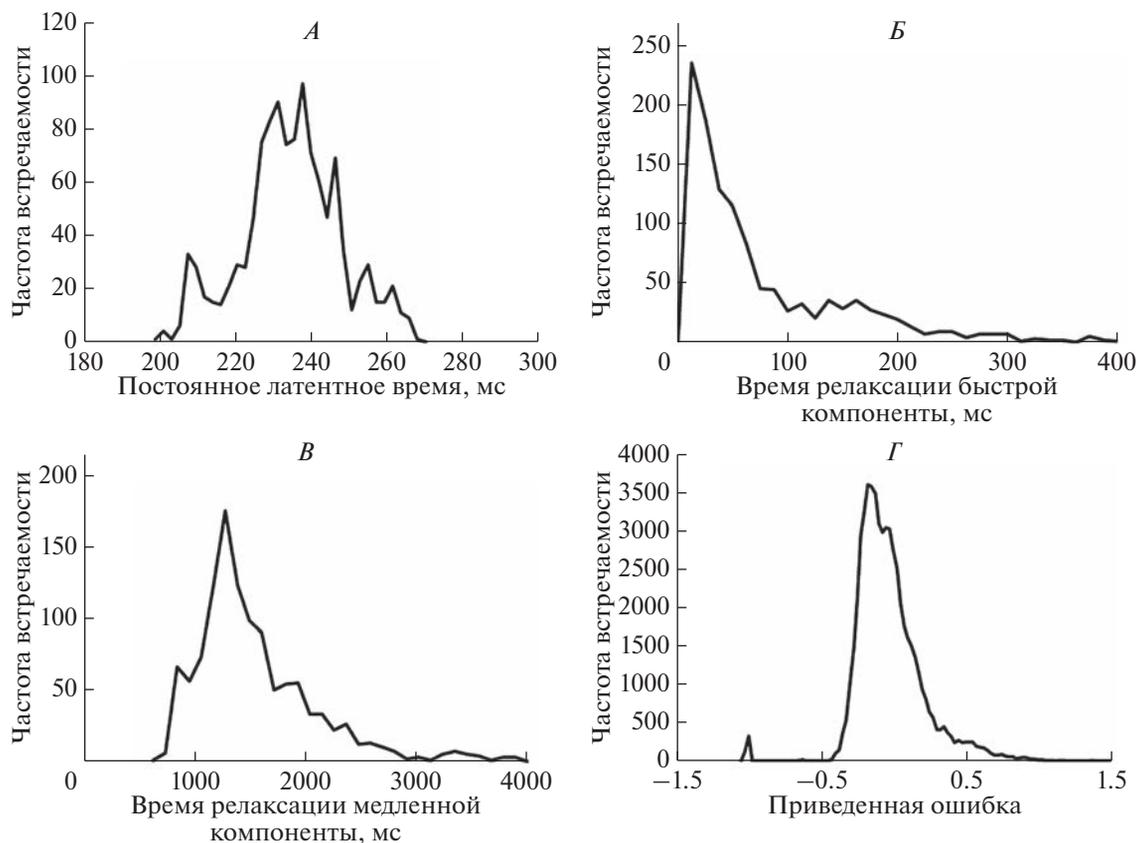
**Рис. 2.** Распределение параметров простой сенсомоторной реакции (ПСМР) у группы учащихся. *A* – постоянное латентное время; *B* – время релаксации быстрой компоненты; *V* – время релаксации медленной компоненты; *Г* – приведенная ошибка.

параметров ПСМР проводилось по 50 последовательным парам значений, и это были значения для нулевого времени эксперимента. Затем производили сдвиг на 1 пару массива, и происходил расчет параметров для второго времени эксперимента и т.д., такой подход всегда позволял производить расчет по 50 различным точкам, и при этом всегда расчет производился по всем 50 интервалам ожидания и латентности. При использовании случайного предъявления времен ожидания какие-то точки неизбежно выпадали бы, наряду с появлением других двойных точек. Таким образом, мы получили 1200 значений параметров реакции. На рис. 3 представлены значения параметров простой зрительно-моторной реакции: постоянного времени реакции, времен релаксации быстрой и медленной компонент, а также распределение приведенных ошибок. Как видно из рис. 3, по сравнению с однократными измерениями, наблюдаются значительные отличия. Во-первых, распределение постоянного времени реакции имеет сложный, имеющий несколько пиков вид, диапазон значений составляет примерно 60 мс, что не намного меньше, чем на рис. 2, *A*. Распределения времен релаксаций также имеют несколько пиков, не так сильно выраженных, как для постоянного времени. Распределение ошибок дает одновершинную зависимость, но вершина сдвинута в отрицательную сторону, и также появляется значительный хвост в сторону

больших положительных отклонений ошибки. Нужно отметить, что форма распределения для небольшого количества точек (примерно 15–20% от общего числа) сильно варьировала, появлялись дополнительные пики или плечи то с одной стороны, то с другой.

Поскольку, как мы показали ранее [29], между постоянной компонентой и переменными имеется обратная корреляционная связь, мы также представили и временные зависимости поведения этих параметров, как показано на рис. 4. Временные ходы представленных параметров имеют сложный характер, есть резкие скачки и квазипериодические колебания. При этом изменения постоянного времени (имеющего тренд к увеличению) и медленной компоненты заметным образом идут в противофазе, что совпадает с нашими предыдущими наблюдениями. Наряду с медленными изменениями, присутствуют очень быстрые и скачкообразные сдвиги. На рис. 5 показаны временные зависимости изменения медленной компоненты от постоянной компоненты.

На рис. 5 кружками показаны значения, а пунктирные линии соединяют соседние точки. Точки образуют несколько кластеров, которые явно показывают обратную зависимость константы релаксации медленной компоненты в зависимости от постоянного латентного времени, как мы отмечали в работе [29]. Также можно ви-



**Рис. 3.** Распределение параметров простой сенсомоторной реакции (ПСМР) у одного испытуемого в ходе длительного измерения. Обозначения см. рис. 2.

деть, что наблюдаются скачкообразные прыжки между кластерами. В результате образуется весьма сложный путь движения по времени.

Были представлены данные по одному испытуемому, которого выбрали в связи с очень стабильной нервной системой. Достаточно сказать, что из 1200 предъявлений стимула испытуемый только 7 раз нажал кнопку досрочно, тогда как в эксперименте с большим количеством участников бывали случаи, когда такие досрочные нажатия встречались по 3–5 раз из 50 предъявлений стимула. У других представителей этой группы, где проводились долгосрочные испытания, временные зависимости были более сложные.

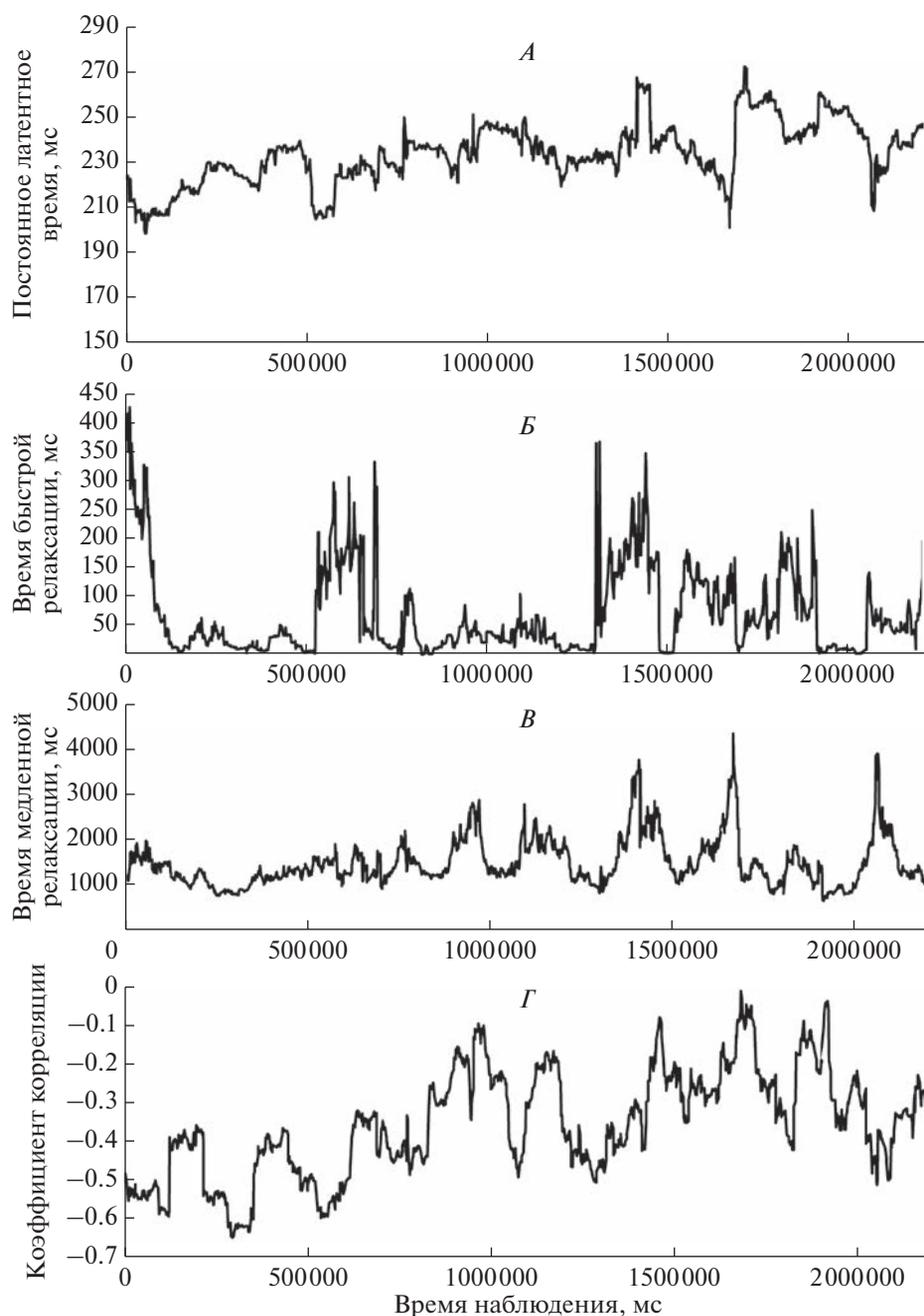
Временные изменения проверяли другим способом. В силу использования “реконструкции” кривых зависимости латентного периода от времени ожидания, могут быть возражения, заключающиеся в том, что могли получить кажущиеся зависимости. Поэтому использовали измерение корреляции. Поскольку параметры простой сенсомоторной реакции определяли по 50 последовательным парам значений, по этим же точкам находили и коэффициент корреляции, т.е. корреляцию между временем ожидания и величиной латентного периода. Затем, производя сдвиг на

одну точку времени ожидания, как это делалось для кривых на рис. 4, *A–B*, мы повторяли измерения коэффициента корреляции. На рис. 4, *Г* показана временная зависимость коэффициента корреляции. Как видно из рисунка, коэффициент корреляции имеет отрицательный характер и колебательно меняется от  $-0.7$  почти до нуля, т.е. от высокой степени корреляции – спада, до высокой степени разброса.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение модифицированного нами метода ранжирования данных, предложенного А.М. Кукиновым [30], стало возможным, поскольку зависимость латентного времени простой зрительно-моторной реакции от времени ожидания описывается монотонным спадом [29, 31]. Это позволило резко понизить среднюю ошибку измерения, и произвести вычисления параметров простой сенсомоторной реакции.

Поскольку ПСМР (как зрительная, так и аудио) зависит от времени ожидания, то вполне логичным было использование приведенной ошибки. Так как ПСМР уменьшается со временем ожидания до постоянной величины (примерно в районе 3–5 с), то сравнивать распределение

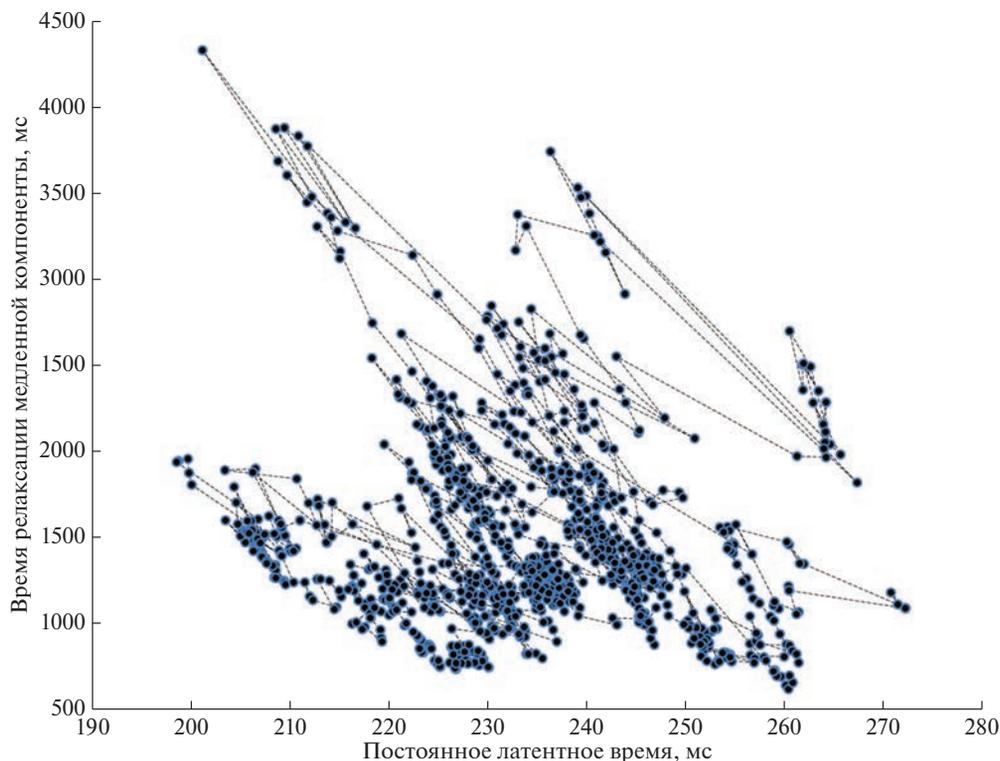


**Рис. 4.** Временной ход изменений параметров простой сенсомоторной реакции (ПСМР) у одного испытуемого в ходе длительного измерения.

*A* – постоянное латентное время; *B* – время релаксации быстрой компоненты; *B* – время релаксации медленной компоненты; *Г* – коэффициент корреляции.

при различных периодах ожидания некорректно без учета такого уменьшения. Использование приведенной ошибки, т.е. отношения разницы между экспериментальным значением латентного времени и расчетным, полученным из модели, деленной на расчетное значение, позволяет сравнить данные при различных периодах ожидания. В результате получается распределение с медианой около нуля, что мы и наблюдали на рис. 3, *Г*. При этом, если расчетные величины получали из

частично реконструированной зависимости (т.е. ошибочные значения приравнивали к соседним в зависимости), то приведенные ошибки рассчитывали из неисправленных экспериментальных значений. В результате распределение получилось практически симметричное, медиана и среднее отличались незначительно. Таким образом, наш подход «реконструирования» оправдал себя и позволил сделать сравнительные заключения. Использование приведенной ошибки позволяет в



**Рис. 5.** Зависимость времени релаксации медленной компоненты от постоянного латентного времени. Кружки – значения при  $i$ -ом измерении, пунктирная линия – соединение соседних значений.

значительной степени убрать длинный хвост в распределении в сторону больших величин реакции, и сделать вывод о том, что распределение постоянной величины сенсомоторной реакции имеет характер нормальной зависимости. Таким образом, разброс в значениях латентного времени отражает случайные процессы в рефлекторной дуге. Можно считать, что несимметричность в распределении, полученная многими авторами, происходит вследствие непринятия во внимание нестабильности простой сенсомоторной реакции, т.е. ее зависимости от времени ожидания. А время ожидания, как известно, экспериментаторы специально варьируют, чтобы испытуемые не смогли приспособиться к ритму предъявления стимула. В работе [29] мы показали пример такого приспособления. Предъявление стимула происходило в зависимости от реакции испытуемого: если он реагировал быстрее, то время ожидания уменьшалось на 10%, если медленнее, то увеличивалось на 10%. Испытуемый, почувствовав это, стал приспособляться, в результате кажущееся латентное время сократилось до величины порядка 130 мс, и ограничивалось только возможностями рефлекторной дуги. Испытуемый предугадывал следующее предъявление сигнала. В то же время наличие хвоста в больших значениях отражает уже изменения внутри рефлекторной дуги и воздействие окружения ЦНС, которые наглядно

проявляются в ходе временной зависимости параметров простой сенсомоторной реакции.

Следующий важный факт мы получили в результате длительного эксперимента, когда испытуемый реагировал на предъявление стимула в течение более 36 мин. Как и предполагалось, распределение имеет сложный многокомпонентный вид. Это связано с тем, что, во-первых, в результате утомления постоянная часть простой реакции увеличивалась и, во-вторых, на это повышение накладывались какие-то колебательные изменения и скачки. В случае с медленной компонентой релаксации довольно явно выявляются колебания с периодом 2–3 мин (в среднем 160 с). При этом построение зависимости «время релаксации медленной компоненты от латентного времени» показывает, что здесь, наряду с колебательными процессами, происходят перескоки из одного соотношения в другое. Эти колебания имеют аналогичные времена с наблюдаемыми 2–3-минутными колебаниями мозговых потенциалов головного мозга [34–36]. На эти колебания накладываются скачкообразные изменения более быстрого порядка. В соответствии с этим кривая распределения ошибок сдвинута в отрицательную сторону и имеет длинный положительный хвост. Рассмотрение временной зависимости коэффициента корреляции дает период колебаний несколько больше – 3 мин, что позволяет нам трактовать изменения как периодические колебания от высо-

кой степени упорядоченности передачи возбуждения от сенсоров до моторных зон к меньшей упорядоченности этого процесса, когда разброс данных повышался.

Можно считать, что это обусловлено подключением-отключением различных групп нейронов или даже нервных узлов в составе рефлекторной дуги. Как известно, существуют многочисленнные связи между нейронами [37], которые могут быть функционально активными, либо неактивными. Кроме этого, в последнее время появилось много работ о том, что рефлекторные дуги от сенсоров к моторным областям часто имеют мультимодальный характер, что усложняет реакции на возбуждение [38, 39] и расширяет область распределения времени реакции [12]. По-видимому, можно говорить о нескольких состояниях рассматриваемой рефлекторной дуги, которые переходят одно в другое с соответствующими изменениями функционирования. Отражением этого является наличие двух компонент релаксации передачи возбуждения от заторможенного состояния (сразу после реагирования) до стабильного, относительно скоростного уровня передачи возбуждения [29, 31]. С практической точки зрения, следует воздерживаться от длительных многократных за один раз измерений времени реакции, в силу наблюдаемых нами утомления и колебаний, и перейти к серии в несколько дней краткосрочных измерений, что усложняет работу, но уточнит результаты.

Таким образом, изучение параметров ПСМР показало более сложную организацию этого процесса, и может помочь в объяснении целого ряда пока непонятных явлений.

## ВЫВОДЫ

1. Использование метода ранжирования данных позволяет достаточно точно определять параметры изменения ПСМР после реагирования.

2. Распределение постоянной части ПСМР имеет вид нормального распределения.

3. Длительное измерение параметров ПСМР выявило наличие 2–3-минутных колебаний этих параметров.

4. Наряду с минутными колебаниями, имеются также быстрые, скачкообразные сдвиги параметров ПСМР.

5. При измерениях ПСМР следует отдавать предпочтение краткосрочным сериям из нескольких измерений в разные дни, а не длительным многоповторным измерениям, если не изучать временные характеристики специально, а проводить сравнительные исследования.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены Локальным этическим комитетом

Казанского государственного медицинского университета (Казань).

**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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luce R.D. Response Times: Their Role in Inferring Elementary Mental Organization. Oxford University Press. USA, 1986. 577 p.
2. Штотова С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС // Вестник ТГУ. 2013. Т. 18. № 5. С. 2831.
3. Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W., Herron T.J. Factors influencing the latency of simple reaction time // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 131.
4. Hsu Y.-F. On measuring the minimum detection time: A simple reaction time study in the time estimation paradigm // Br. J. Math. Stat. Psychol. 2005. V. 58. Pt. 2. P. 259.
5. Зайцев А.В., Скорик Ю.А. Математическое описание сенсомоторной реакции. Распределение Времени // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 4. С. 123.  
Zaitsev A.V., Skorik Yu.A. Mathematical Description of Sensorimotor Reaction Time Distribution // Human Physiology. 2002. V. 28. № 4. P. 494.
6. Leunissen I., Zandbelt B.B., Potocanac Z. et al. Reliable estimation of inhibitory efficiency: to anticipate, choose or simply react? // Eur. J. Neurosci. V. 45. № 12. P. 1512.
7. Voskuilen R.C., Teodorescu A. Modeling 2-alternative forced-choice tasks: Accounting for both magnitude and difference effects // Cogn. Psychol. 2018. V. 103. P. 1.
8. Carpenter Scott R.H.S., McDonald A. LATER predicts saccade latency distributions in reading // Exp. Brain Res. 2007. V. 177. № 2. P. 176.
9. Madelain L., Champrenaut L., Chauvin A. Control of Sensorimotor Variability by Consequences // J. Neurophysiol. 2007. V. 98. № 4. P. 2255.
10. Story G.W., Carpenter R.H.S. Dual LATER-unit model predicts saccadic reaction time distributions in gap, step and appearance tasks // Exp. Brain Res. 2009. V. 193. № 2. P. 287.
11. Noorani I., Gao M.J., Pearson B.C., Carpenter R.H.S. Predicting the timing of wrong decisions with LATER // Exp. Brain Res. 2011. V. 209. № 4. P. 587.
12. Gray R., Spence C., Ho C., Tan H.Z. Efficient Multimodal Cuing of Spatial Attention // Proceedings of the IEEE. 2013. V. 101. № 9. P. 2113.
13. Reinagel P. Speed and Accuracy of Visual Motion Discrimination by Rats // PLoS One. 2013. V. 8. № 6. P. e68505.
14. Соболев В.И. Характеристика простых психомоторных реакций при чередующейся разномодальной сенсорной стимуляции (электромиографическое исследование) / Ученые записки Крымского

- федерального университета имени В.И. Вернадского, Биология. Химия. Т. 5(71). 2019. № 1. С. 126.
15. *Baayen R.H., Milin P.* Analyzing Reaction Times // *Int. J. Psychol. Res.* 2010. V. 3. № 2. P. 12.
  16. *Harris C.M., Waddington J.* On the convergence of time interval moments: caveat sciscitator // *J. Neurosci. Methods.* 2012. V. 205. № 2. P. 345.
  17. *Hélie S.* An Introduction to Model Selection: Tools and Algorithms // *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology.* 2006. V. 2. № 1. P. 1.
  18. *Whelan R.* Effective analysis of reaction time data // *Psychol. Rec.* 2008. V. 58. P. 475.
  19. *Medina J.M.* Multiplicative processes and power laws in human reaction times derived from hyperbolic functions // *Physics Letters A.* 2012. V. 376. № 19. P. 1617.
  20. *Noorani I.* LATER models of neural decision behavior in choice tasks // *Front. Integr. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 67.
  21. *Noorani I., Carpenter R.H.S.* Full reaction time distributions reveal the complexity of neural decision-making // *Eur. J. Neurosci.* 2011. V. 33. № 11. P. 1948.
  22. *Levakova M., Ditlevsen S., Lansky P.* Estimating latency from inhibitory input // *Biol. Cybern.* 2014. V. 108. № 4. P. 475.
  23. *Bååth R.* Estimating the distribution of sensorimotor synchronization data: A Bayesian hierarchical modeling approach // *Behav. Res. Methods.* 2016. V. 48. № 2. P. 463.
  24. *Matzke D., Love J., Heathcote A.* A Bayesian approach for estimating the probability of trigger failures in the stop-signal paradigm // *Behav. Res. Methods.* 2017. V. 49. № 1. P. 267.
  25. *Donkin C., Brown S.* Response Times and Decision-Making / *Stevens' Handbook of Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience.* John Wiley & Sons, 2018. 624 p.
  26. *Tejo M., Araya H., Niklitschek-Soto S., Marmolejo-Ramos F.* Theoretical models of reaction times arising from simple-choice tasks // *Cogn. Neurodyn.* 2019. V. 13. № 4. P. 409.
  27. *Schweickert R., Giorgini M.* Response time distributions: Some simple effects of factors selectively influencing mental processes // *Psychon. Bull. Rev.* 1999. V. 6. № 2. P. 269.
  28. *Niemi P., Naatanen R.* Foreperiod and simple reaction time // *Psychol. Bull.* 1981. V. 89. № 1. P. 133.
  29. *Кулаков А.А.* Особенности простой психофизиологической реакции // *Физиология человека.* 2018. Т. 44. № 4. С. 60.  
*Kulakov A.A.* Features of a Simple Psychophysiological Reaction // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 4. P. 412.
  30. *Кукинов А.М.* Применение порядковых статистик и ранговых критериев для обработки наблюдений. Поиск зависимости и оценка погрешности. М.: Наука, 1985. С. 97.
  31. *Кулаков А.А.* Анализ зашумленного экспоненциального спада как моделирование торможения простой психомоторной реакции / *Матер. III Межд. научн.-практ. конф. "Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук"*. 25 апреля 2016. Praha. Czech Republic. Изд. дом. "Science of European", 2016. Т. 3. С. 67.
  32. *Лемешко Б.Ю.* Непараметрические критерии. Руководство по применению. Изд-во НГУ, 2014. 162 с.
  33. *Ильин Е.П.* Дифференциальная психофизиология, изд. 2. СПб.: Питер, 2001. 464 с.
  34. *Аладжалова Н.А.* Психофизиологические аспекты сверхмедленной ритмической активности головного мозга. М.: "Наука", 1979. 214 с.
  35. *Кребс А.А., Филиппов И.В., Пугачев К. и др.* Влияние нейромодуляторных центров на сверхмедленную биоэлектрическую активность первичных корковых отделов сенсорных систем головного мозга // *Сенсорные системы.* 2015. Т. 29. № 2. С. 163.
  36. *Пугачев К.С., Филиппов И.В., Кребс А.А. и др.* Мультисенсорные процессы переработки информации в корковых представительствах зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем человека при участии сверхмедленных колебаний потенциалов // *Сенсорные системы.* 2016. Т. 30. № 1. С. 79.
  37. *Reimann M.W., Nolte M., Scolamiero M. et al.* Cliques of neurons bound into cavities provide a missing link between structure and function // *Front. Comput. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 48.
  38. *Spence C., Derooy O.* How automatic are crossmodal correspondences? // *Conscious. Cogn.* 2013. V. 22. № 1. P. 245.
  39. *Briscoe R.E.* Multisensory processing and perceptual consciousness: Part II // *Philosophy Compass.* 2017. V. 12. P. e12423.

## On the Variability of a Simple Sensorimotor Reaction

A. A. Kulakov\*

*Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev – KAI, Kazan, Russia*

\*E-mail: [alekulakov@yandex.ru](mailto:alekulakov@yandex.ru)

To date, a wide variety of distributions of the simple sensorimotor reaction (SSR) has been studied. In this work, we also studied the distributions of this phenomenon, taking into account the fact that SSR has a constant and a variable part. The distribution of the constant component of the SSR had a normal character, while the distribution of the variable components had a more complex form. Analysis of the distribution of SSR in one subject for 36 minutes showed that both the constant and variable parts of SSR had a multi-peak distribution and a long "tail" in the range of large values. The study of the behavior of the SSR parameters over a relatively long period of time, along with an increase in the constant part of the SSR, revealed periodic and abrupt changes in both the constant component and the variable components. It is assumed that such differences are associated with a change in the structure of the transmission of excitation from sensors to the motor cortex over time.

**Keywords:** simple sensorimotor reaction, distribution of latent time, fatigue, constant and variable parts of latent time.

УДК 612.821

## МЕТОД ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ПРОПРИОЦЕПТИВНОГО ВОСПРИЯТИЯ ДВИЖЕНИЙ ГОЛЕНИ И СТОПЫ У ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. О. Г. Павлова<sup>1, \*</sup>, В. Ю. Рошин<sup>1, 2, 3</sup>, С. Е. Хатькова<sup>4</sup>,  
Е. А. Николаев<sup>4</sup>, В. А. Селионов<sup>5</sup>, И. А. Солопова<sup>5</sup>, Н. В. Ичетовкина<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО “НейроБиоЛаб”, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>4</sup>Лечебно-реабилитационный центр Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГБУН Институт проблем передачи информации  
имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

\*E-mail: pavlovao@mail.ru

Поступила в редакцию 30.09.2022 г.

После доработки 01.11.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Авторы данной статьи ранее разработали метод объективной оценки состояния проприоцептивного восприятия движений верхней конечности. С целью апробации этого метода для оценки проприоцептивного восприятия движений нижних конечностей исследована точность копирования с открытыми и закрытыми глазами серии пассивных односуставных движений тестируемой ноги, непосредственно во время их выполнения, с помощью активных движений другой ноги. Копирование сгибаний-разгибаний в коленном и голеностопном суставах исследовали у 30 здоровых испытуемых для обеих ног и у 40 пациентов с односторонним парезом центрального генеза для паретичной ноги. Точность копирования движений оценивали по записям углов в тестируемом суставе и одноименном суставе противоположной конечности с использованием качественных и количественных объективных показателей. Показано, что здоровые испытуемые как под зрительным контролем, так и без него с высокой точностью и практически одновременно копировали пассивные движения правой и левой ног. На основе исследования значений качественных и количественных показателей точности копирования сформулирован объективный условный критерий сохранности проприоцептивного восприятия движений в коленном и голеностопном суставах. В отличие от здоровых испытуемых, в группе пациентов результаты копирования с открытыми и закрытыми глазами значительно отличались. В отсутствие зрительного контроля большинство пациентов либо допускали грубые ошибки в передаче направления и числа тестируемых движений, либо воспроизводили движения со значительным ухудшением точности (увеличенными задержками, искажением формы и др.). В тестах с открытыми глазами пациенты копировали движения качественно правильно, что указывало на то, что они понимали двигательную задачу теста и способны были выполнить ее условно-здоровой ногой. Показано, что проприоцептивное восприятие движений в голеностопном суставе нарушалось чаще и сильнее, чем в коленном суставе. В соответствии с выработанным условным критерием нормы нарушение проприоцептивного восприятия движений в коленном и/или голеностопном суставах выявлено у 69% пациентов.

*Ключевые слова:* проприоцепция, метод оценки, нижняя конечность, инсульт.

**DOI:** 10.31857/S0131164622600859, **EDN:** MWKKVC

Под проприоцептивной чувствительностью (ПЧ) понимают ощущение взаимного положения и движений конечностей и тела, которое формируется в центральной нервной системе на основе информации от мышечных, сухожильных, суставных и кожных рецепторов [1]. ПЧ играет важную роль в управлении движениями и двигательном обучении [2, 3].

По данным разных литературных источников у 19–47% пациентов с гемипарезом центрального генеза выявляют дефицит ПЧ в нижних конечностях [4–6]. Степень сохранности ПЧ у постинсультных пациентов служит важным прогностическим показателем возможности восстановления двигательных функций [7, 8]. В частности, степень сохранности проприоцептивного вос-

приятия движений в голеностопном суставе рассматривается как важнейший фактор, влияющий на поддержание равновесия при ходьбе [9].

Существуют различные методы, позволяющие оценивать наличие и степень нарушений проприоцептивного восприятия положения и движений отдельных сегментов нижних конечностей [10]. Для пациентов с гемипарезом используют преимущественно два метода.

Первый основан на определении точности копирования положения сегмента тестируемой конечности в отсутствие зрительного контроля [11]. Используют три варианта тестирования: а) пациенту с закрытыми глазами пассивно перемещают тестируемый сегмент конечности в определенное (целевое) положение, потом его просят воспроизвести такое же положение другой конечностью; б) тестируемый сегмент возвращают в исходное положение, и после этого целевое положение воспроизводится другой конечностью; в) после возвращения тестируемого сегмента в исходное положение, при повторном его смещении в направлении целевого положения, пациент демонстрирует распознавание достижения целевого положения речевым или двигательным сигналом. Недостатком метода является то, что он позволяет судить только о восприятии положения, но не движений. Кроме этого, на результаты отсроченного воспроизведения влияет кинестетическая память. Показано, что даже у здоровых испытуемых с увеличением времени отставления точность воспроизведения ухудшается [12]. А у пациентов с повреждением головного мозга дополнительно могут иметься и нарушения кинестетической памяти.

Второй метод, основанный на измерениях порогов чувствительности величины и скорости смещения в суставе [13–15], дает оценку и статической, и динамической чувствительности. Ограничением метода является то, что измерения проводятся при минимальных смещениях и скоростях, что не позволяет судить о качестве восприятия движений в естественном диапазоне функционально значимых движений. К тому же, тестирование этими методами можно проводить только в лабораторных условиях, поскольку для измерений требуется громоздкая аппаратура, специализированная для исследования движений в разных суставах.

В широкой клинической практике в настоящее время для оценки ПЧ чаще всего используют упрощенный тест “up-down”. Для того чтобы выяснить, чувствует ли испытуемый положение и движение определенного сегмента конечности, его просят закрыть глаза, пассивно перемещают сегмент вверх или вниз и просят описать это перемещение вербально или повторить его другой конечностью. На подобном тестировании базируется ряд балльных шкал оценки ПЧ [16–18].

Такое тестирование критикуется за недостаточную чувствительность, неточность и субъективность [19]. В этой связи разработка объективных и вместе с тем доступных методов исследования ПЧ является важной научно-практической задачей.

Ранее нами был предложен простой и наглядный способ объективной оценки проприоцептивного восприятия движений сегментов верхних конечностей (О.Г. Павлова, В.Ю. Рошин, М.В. Сидорова. Патент на изобретение. Способ объективной оценки проприоцептивной чувствительности в отдельных суставах конечностей у человека. Патент на изобретение № 2713454 РФ. Опубликовано 05.02.2020 Бюл. № 4) [20], который дает полное представление о том, насколько быстро, точно и уверенно испытуемый воспринимает тестируемое движение. Метод имеет две важные особенности: 1) пациенту предлагают в отсутствие зрительного контроля копировать здоровой рукой пассивные движения исследуемой конечности не после, а непосредственно во время их выполнения; 2) тестируется восприятие не одиночных смещений сегмента конечности, а серии отличающихся по амплитуде и скорости циклических движений в определенном суставе. Такое копирование не задействует кинестетическую память. Точность копирования оценивается на основе анализа записей копирующих и пассивных движений с использованием объективных пространственно-временных качественных и количественных показателей. На репрезентативной группе здоровых испытуемых было показано, что при сохранной ПЧ копирование пассивных тест-движений руки происходит точно и практически одновременно. Были получены оценки нормативных границ для количественных пространственно-временных показателей точности копирования, соответствующие сохранной ПЧ.

Обследование предложенным методом ПЧ верхних конечностей у постинсультных пациентов с гемипарезом показало, что более чем у 70% из них точность копирования движений отдельных сегментов паретичной руки по качественным и количественным показателям отличалась от здоровых, что указывало на наличие у них проприоцептивного дефицита.

С целью апробации предложенного метода для исследования ПЧ в нижних конечностях в настоящей работе проведена сравнительная оценка качественных и количественных показателей точности копирования движений голени и стопы у здоровых испытуемых и пациентов с гемипарезом.

## МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 30 здоровых испытуемых: 18 женщин и 12 мужчин в возрасте от

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатели		Сторона пареза	
		правая (n = 19)	левая (n = 21)
Пол		М 13, Ж 6	М 15, Ж 6
Возраст		54.4 (22–72)	50.1 (19–73)
Тип повреждения: [ИИ, ГИ, ЧМТ]		[12, 6, 1]	[12, 9, 0]
Период после инсульта: [О, ПО, РВ, ПВ, ОП]		[0, 3, 4, 7, 5]	[0, 4, 5, 7, 5]
Мышечная сила сгибателей/разгибателей по шкале MRC [0, 1, 2, 3, 4, 5]	КоСР	[0, 2, 7, 7, 3, 0]/ [0, 0, 1, 3, 8, 7]	[0, 2, 5, 9, 5, 0]/ [0, 0, 1, 2, 6, 12]
	ГсСР	[4, 5, 4, 5, 1, 0]/ [0, 4, 2, 4, 8, 1]	[2, 6, 7, 3, 3, 0]/ [0, 0, 1, 6, 11, 3]
Когнитивные нарушения по шкале MoCA: [отс., сл., ум., вып.]		[5, 4, 9, 1]	[2, 0, 6, 13]
Локализация повреждений мозга (по результатам МРТ)		СМАл 15, ВБК 3, (СМАл + ВБК) 1	СМАп 20, ВБК 1

*Примечание:* М – мужчины, Ж – женщины; ИИ – ишемический инсульт, ГИ – геморрагический инсульт, ЧМТ – черепно-мозговая травма; О – острый, ПО – подострый, РВ – ранний восстановительный, ПВ – поздний восстановительный, ОП – отдаленных последствий; КоСР – сгибание-разгибание в коленном суставе, ГсСР – сгибание-разгибание в голеностопном суставе; отс. – отсутствие, сл. – слабые, ум. – умеренные, вып. – выраженные; СМА – бассейн Средне-мозговой артерии, ВБК – бассейн Вентробазального комплекса, п – справа, л – слева.

25 до 79 лет ( $48/1 \pm 17$ ) и 40 пациентов с гемипарезом центрального генеза, обучающихся ходьбе: 12 женщин и 28 мужчин в возрасте от 19 до 73 лет ( $52/5 \pm 14/6$ ). Все испытуемые были правшами. Здоровые испытуемые были отобраны из штата сотрудников ИВНД и НФ РАН и ЛРЦ МЗ России, пациенты – из проходивших реабилитацию в ЛРЦ МЗ России (г. Москва).

Критериями включения для здоровых испытуемых и пациентов являлись: возраст от 18 до 80 лет, отсутствие неврологических и ортопедических нарушений, ограничивающих функциональный диапазон пассивных движений в суставах обеих ног; для пациентов также: односторонний верифицированный церебральный инсульт или внутричерепная травма, сопровождавшаяся парезом ноги, способность без усилий удерживать спину без опоры в положении сидя в течение 7–10 мин обследования.

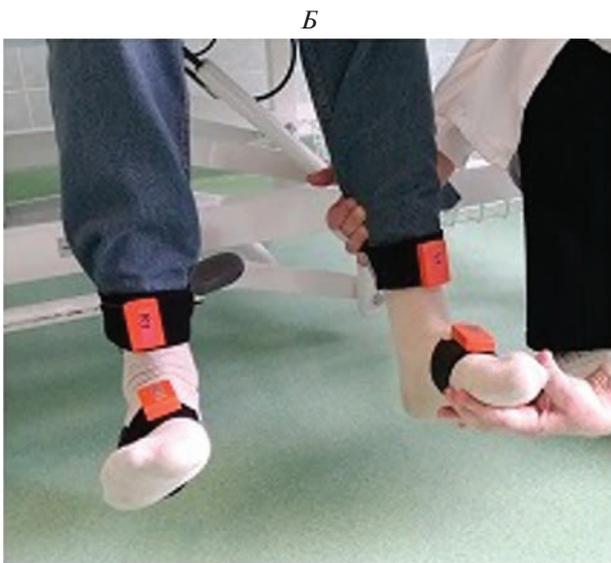
Критериями исключения были: двусторонний инсульт, мышечный тонус голени и/или стопы более 3 баллов по шкале *Ashworth* [21]; состояние пациента, требующее, по мнению врача, прекращения исследования.

У всех пациентов по шкале MRC [22] оценивали силу мышц, осуществляющих сгибание и разгибание в коленном суставе (КоСР) и тыльное и подошвенное сгибания стопы, в дальнейшем называемые сгибаниями-разгибаниями в голеностопном суставе (ГсСР). По 30-балльной шкале MoCA [23] проводили оценку состояния когни-

тивных функций. Характеристики обследованных пациентов приведены в табл. 1.

Для исследования ПЧ испытуемого усаживали на высокую жесткую кушетку (кровать) так, чтобы ноги свободно свисали вниз и не касались пола даже при максимальном подошвенном сгибании (рис. 1). Ногам придавали симметричное положение. Из этого исходного положения за 10–25 с исследователь производил серию из 3–5 циклов плавных, разных по амплитуде сгибательно-разгибательных движений в исследуемом суставе (рис. 2). Движения в коленном суставе осуществлялись в диапазоне  $90^\circ$  (от исходного положения до полного разгибания), в голеностопном – в пределах общего размаха сгибательно-разгибательных движений  $60^\circ$ – $70^\circ$ . Способ выполнения пассивных движений не отличался от общепринятого в тесте “*up down*”. Непосредственно во время выполнения пассивных движений испытуемый, согласно заранее полученной инструкции, должен был по возможности точно копировать их движениями другой ноги в том же суставе. У здоровых испытуемых исследовали копирование пассивных движений обеих ног, у пациентов – паретичной ноги.

Каждое исследование начинали с предварительного теста с открытыми глазами, когда испытуемого просили зрительно отслеживать пассивные движения. Если испытуемый копировал пассивные движения правильно, что свидетельствовало о том, что он понимает двигательную за-



**Рис. 1.** Расположение беспроводных инерционно-магнитометрических сенсоров при регистрации движений в коленных (А) и голеностопных (Б) суставах.

дачу и способен выполнить ее противоположной конечностью, проводили основной тест с закрытыми глазами.

В ходе тестирования регистрировали углы в исследуемом суставе и одноименном суставе другой ноги с помощью системы *ProprioSense* (ООО “НейроБиоЛаб”, Россия), использующей беспроводные инерционно-магнитометрические сенсоры (рис. 1), или суставных гониометров. Подробно эти способы регистрации описаны в работе [20].

По записям суставных углов оценивали степень схожести пассивных и активных движений. Сначала определяли наличие качественных ошибок копирования (правильность суставной локализации, направления и количества движений), а при их отсутствии для определения точности копирования использовали четыре количественных показателя [20]: 1) коэффициент амплитуды (*Камп*) – среднее по тесту отношение размахов активных движений к пассивным, 2) коэффициент формы (*Кфор*), отражающий точность передачи формы циклических движений, 3) латентность начала копирования (*Кнлат*) и 4) среднюю в пределах теста латентность повторных циклических копирующих движений (*Кцлат*).

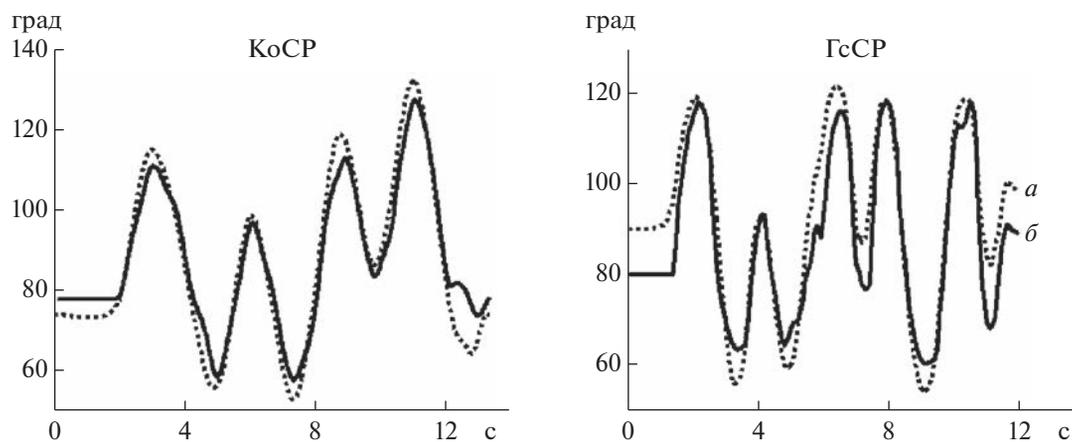
Для каждого количественного показателя определяли нормативные границы так, чтобы включать 90% его значений по исследованной группе. Они ограничивались 5-м и 95-м перцентилями распределения для *Камп* и 90-м для *Кнлат*, *Кцлат* и *1-Кфор*. На основе анализа значений качественных и количественных показателей точности копирования с закрытыми глазами движений голени и стопы, полученных на группе здоровых испытуемых, вырабатывали условный критерий нормы ПЧ.

Оценку степени сохранности проприоцептивного восприятия движений голени и стопы паретичной ноги у пациентов проводили на основе сравнения показателей точности копирования тест-движений с закрытыми глазами с нормативными значениями.

По качественным и количественным показателям сравнивали точность копирования с открытыми и закрытыми глазами в группах здоровых и пациентов, а также между этими группами. Для оценки достоверности различий количественных показателей точности копирования использовали непараметрические методы статистики (критерии Уилкоксона и Манна-Уитни). Для *Кфор* предварительно производили нормализацию с помощью преобразования Фишера:

$$z(F) = \lg((1+r)/(1-r))/2.$$

В качестве статистически значимых принимали различия с  $p < 0.01$ .



**Рис. 2.** Примеры записей суставных углов при копировании с закрытыми глазами тестовых сгибательно-разгибательных движений в коленном (КоСР) и голеностопном (ГсСР) суставах у здоровых испытуемых. *а* – тестирующие пассивные, *б* – копирующие активные движения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Показатели точности копирования у здоровых испытуемых.* Копирование всех тест-движений как с открытыми, так и с закрытыми глазами здоровые испытуемые выполнили без качественных ошибок. То есть, копирующие активные и копируемые пассивные движения не отличались по своей суставной локализации, направлению и числу. При этом повторяющиеся пассивные и активные движения зрительно воспринимались как одновременные. В качестве примера на рис. 2 показаны временные зависимости суставных углов при копировании с закрытыми глазами сгибательных-разгибаний в коленном и голеностопном суставах.

Проведенные по каждому тесту сравнения значений количественных показателей точности копирования (*Камп*, *Кфор*, *Кнлат*, *Кцлат*) движений правой и левой ног не выявили между ними значимых различий как в тестах с открытыми, так и с закрытыми глазами. На этом основании результаты тестирования движений по обеим ногам среди здоровых испытуемых были объединены в одну группу.

Для оценки фактора возраста на результаты тестирования было проведено сравнение точности копирования у здоровых испытуемых от 25 до 45 ( $n = 14$ ) и от 46 до 79 лет ( $n = 16$ ). Достоверных различий между этими подгруппами не было установлено ни по одному из 4-х количественных показателей.

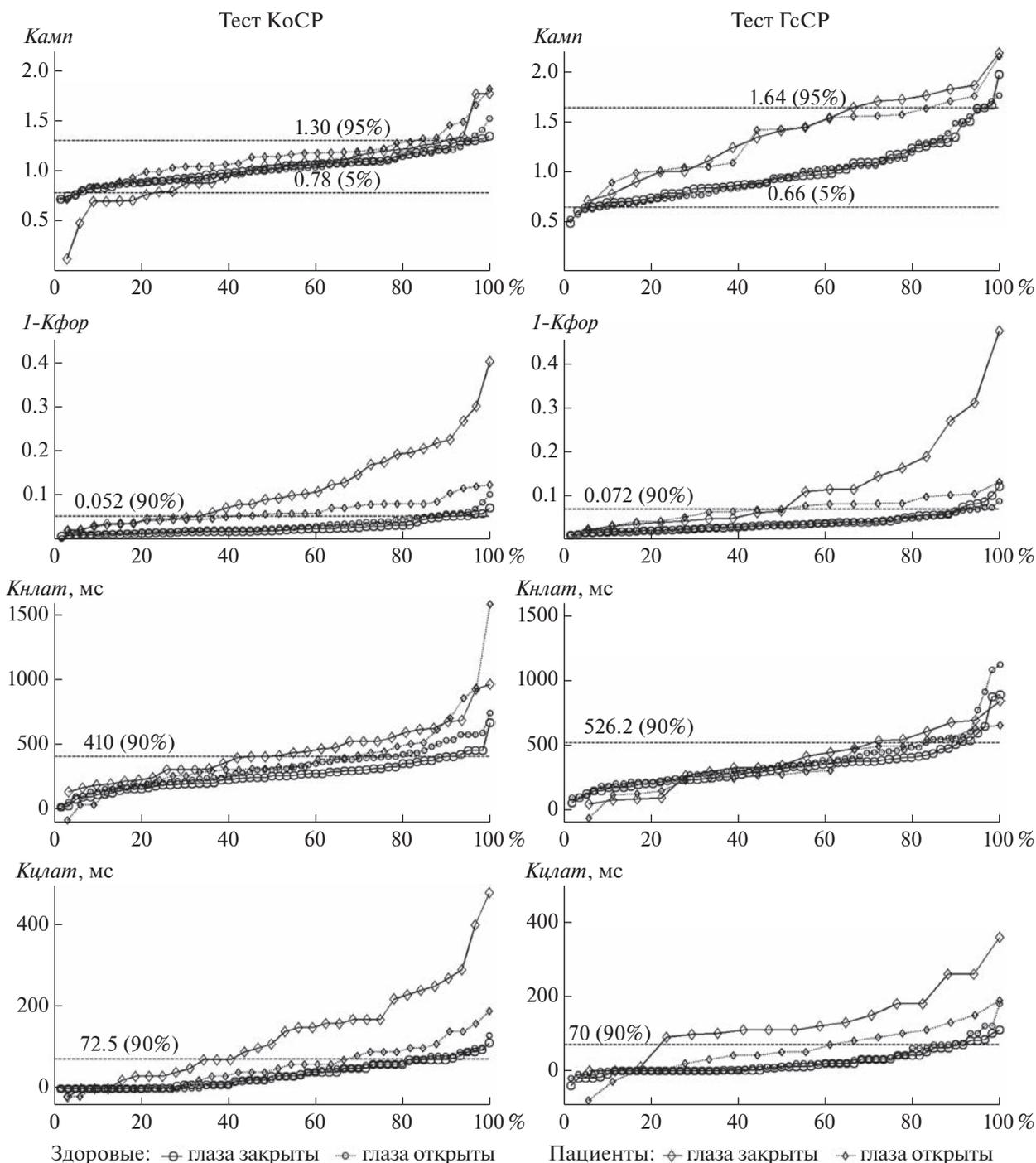
Количественные показатели точности копирования движений голени и стопы под зрительным контролем и без него, зарегистрированные в группе здоровых испытуемых, представлены в виде распределений на рис. 3. Медианные значения количественных показателей указаны в табл. 2.

Сравнение количественных показателей точности копирования с открытыми и закрытыми глазами движений стопы не выявило между ними достоверных различий. Копирование движений голени с закрытыми глазами по показателям *Кфор* и *Кнлат* было достоверно точнее, чем с открытыми.

Вместе с тем, во всех тестах воспроизведение формы движений у здоровых испытуемых отличалось высокой точностью. Отклонения от единицы *Кфор* были очень малы. Как показано на графиках рис. 3, при копировании с закрытыми глазами 90% значений *1-Кфор* в тестах КоСР не превышали 0.052, а в тестах ГсСР – 0.072. Медианные значения *1-Кфор* в тестах КоСР, проведенных под зрительным контролем и без него, составляли 0.026 и 0.020, в тестах ГсСР – соответственно 0.035 и 0.036.

Зарегистрировано существенное различие латентностей воспроизведения начального в серии и последующих циклических движений (рис. 3). Так, в 90% тестов КоСР и ГсСР, выполненных с закрытыми глазами, значения *Кнлат* не превосходили соответственно 410 и 526 мс, а *Кцлат* – 72.5 и 70 мс. Эти различия отражены и в медианных значениях *Кнлат* и *Кцлат* для обоих тестов, проведенных с открытыми и закрытыми глазами (табл. 2). Следует отметить, что в некоторых тестированиях копирование повторяющихся циклических движений выполнялось с нулевым значением *Кцлат*, а иногда копирующие активные движения опережали тестирующие пассивные на 10–40 мс.

Анализ полученных значений количественных показателей точности копирования с закрытыми глазами у здоровых испытуемых выявил, что в 60% тестов КоСР и 72% тестов ГсСР значения всех 4-х показателей лежали в пределах принятых



**Рис. 3.** Распределения значений количественных показателей точности копирования с закрытыми (ГЗ) и открытыми (ГО) глазами тест-движений в коленном (КоСР) и голеностопном (ГсСР) суставах у здоровых испытуемых и пациентов с гемипарезом. Горизонтальные пунктирные линии – нормативные границы значений количественных показателей с указанными значениями соответствующих перцентилей.

нормативных границ. Выход за эти границы значения какого-либо одного показателя был обнаружен соответственно в 20 и 28%, любых двух показателей – в 2 и 8% тестов. Ни в одном из тестов

за нормативные границы не выходили значения трех и более показателей.

Исходя из полученных данных, за условный критерий нормы (УКН) степени сохранности ПЧ

**Таблица 2.** Медианные значения количественных показателей точности копирования тест-движений в коленном (КоСР) и голеностопном (ГсСР) суставах с открытыми (ГО) и закрытыми (ГЗ) глазами у здоровых испытуемых и пациентов

Испытуемые	Тесты		Камп	1-Кфор	Кнлат	Кцлат
Здоровые	КоСР	ГО ( $n = 60$ )	1.01	0.026	310	26
		ГЗ ( $n = 60$ )	1.03	0.020	260	30
	ГсСР	ГО ( $n = 60$ )	0.95	0.035	350 ( $n = 59$ )	14
		ГЗ ( $n = 60$ )	0.95	0.036	330	10
Пациенты	КоСР	ГО ( $n = 33$ )	1.14	0.058	330	50
		ГЗ ( $n = 33$ )	1.05	0.094	420 ( $n = 31$ )	125
	ГсСР	ГО ( $n = 18$ )	1.45	0.075	290	50
		ГЗ ( $n = 18$ )	1.44	0.090	385	110 ( $n = 17$ )

*Примечание:* КоСР – сгибание-разгибание в коленном суставе, ГсСР – сгибание-разгибание в голеностопном суставе; Камп – коэффициент амплитуды, Кфор – коэффициент формы, Кнлат – латентность начала копирования, Кцлат – средняя латентность повторных циклических копирующих движений.

для тестов КоСР и ГсСР было принято выполнение копирования без ошибок качественного характера и выходом за пределы нормативных границ значений не более чем двух из четырех количественных показателей.

*Показатели точности копирования у пациентов.* Копирование под зрительным контролем во всех тестах КоСР и в 39 из 40 тестов ГсСР пациенты выполнили без качественных ошибок. Один пациент допустил грубые искажения при копировании движения в голеностопном суставе, и в дальнейшем тест ГсСР с закрытыми глазами у него не проводили. Качественно правильное копирование движений паретичной ноги с открытыми глазами в 79 из 80 тестов показало, что в 98.8% случаев пациенты понимали двигательную задачу теста и были способны выполнить ее условно-здоровой ногой.

В отсутствие зрительного контроля копирование движений в группе пациентов ухудшалось. У многих из них были выявлены качественные ошибки воспроизведения. Степень нарушения копирования была разной. При наиболее грубых нарушениях активные движения отсутствовали или выполнялись без всякой связи с пассивными (рис. 4 – П40). При этом пациенты сообщали о том, что, либо вообще не чувствуют тестовых движений, либо чувствуют, что с исследуемым сегментом ноги что-то происходит, но не понимают, что именно. Часто ошибки копирования проявлялись в неправильной передаче направления и числа пассивных движений (рис. 4 – П38 и П35). В таких случаях пациенты сообщали, что они неуверенно чувствуют тест-движения. Качественные ошибки копирования в тестах КоСР были обнаружены у 17.5% ( $n = 7$ ), в тестах ГсСР – у 54% ( $n = 21$ ) пациентов.

Таким образом, в отсутствие зрительного контроля качественно правильное копирования дви-

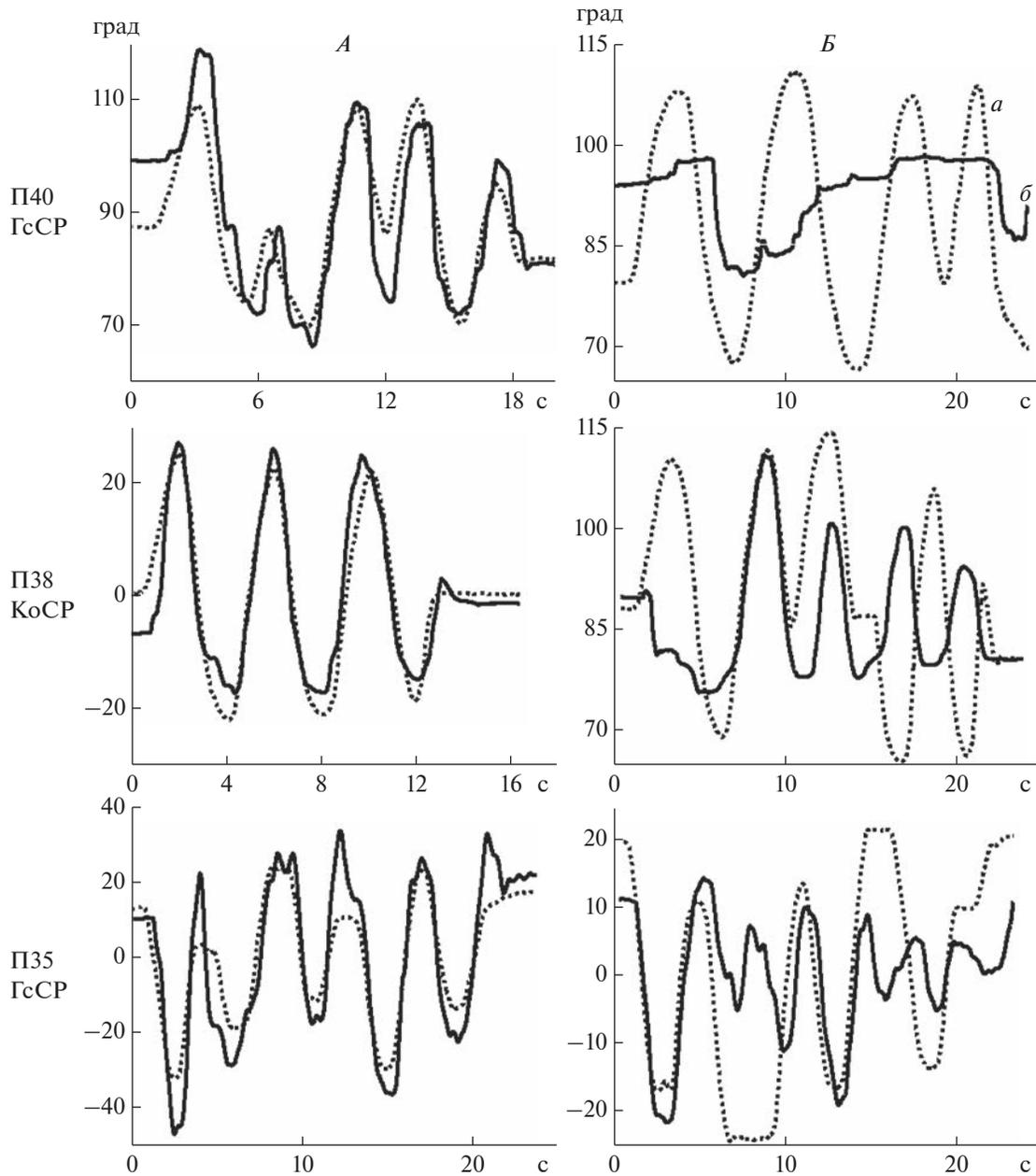
жений голени смогли выполнить 82.5% ( $n = 33$ ), стопы – 46% ( $n = 18$ ) пациентов. Проведенная у этих пациентов количественная оценка точности копирования с открытыми и закрытыми глазами показала, что под зрительным контролем движения голени были воспроизведены достоверно, точнее по форме (*1-Кфор*) и с меньшими задержками (*Кцлат*) (рис. 3, табл. 2).

Сравнение количественных показателей схожести активных и пассивных движений у указанных пациентов и здоровых испытуемых выявило, что в обоих тестах, проведенных как с открытыми, так и закрытыми глазами, пациенты копируют тест-движения менее точно, чем здоровые испытуемые. Так, у пациентов установлены достоверно более высокие значения для *Камп* и *1-Кфор* в обоих тестах с открытыми глазами, для *1-Кфор*, *Кцлат* и *Кнлат* в тесте КоСР и *Камп*, *1-Кфор* и *Кцлат* в тесте ГсСР при копировании с закрытыми глазами.

Как видно на графиках рис. 3, в группе пациентов доля полученных значений количественных показателей, выходящих за пределы нормативных границ, в тестах КоСР и ГсСР составила соответственно: для *Камп* – 33 и 39%, *Кфор* – 70 и 50%, *Кнлат* – 52 и 33%, *Кцлат* – 59 и 82%.

*Сравнение степени сохранности проприоцептивного восприятия движений голени и стопы у пациентов.* Из 39 пациентов, прошедших оба теста, только у 31% ( $n = 12$ ) точность копирования с закрытыми глазами движений в коленном и голеностопном суставах соответствовала УКН.

У 69% ( $n = 27$ ) пациентов был установлен дефицит ПЧ. Из них у 49% было обнаружено нарушение проприоцептивного восприятия движений и в коленном, и в голеностопном суставах, у 20% – только в голеностопном суставе.



**Рис. 4.** Примеры записей суставных углов при копировании с открытыми (А) и закрытыми (Б) глазами тест-движений КоСР и ГсСР у пациентов с гемипарезом. Обозначения см. рис. 2.

60% нарушений ПЧ в голени и стопе было выявлено на основе качественных ошибок копирования, а остальные 40% — только по количественным показателям. Установлено, что пациенты, выполнившие 40% копирований недостаточно точно с закрытыми глазами, в тестах с открытыми глазами те же движения воспроизвели в 84% случаев ( $n = 16$ ) в соответствии с нормой (УКН), а в 16% ( $n = 3$ ) — по всем 4 количественным показателям точнее, чем с закрытыми глазами. Эти данные указывают на то, что причиной недостаточно

точных по количественным показателям копирований являлся проприоцептивный дефицит, а не функциональные недостатки копирующей условно-здоровой ноги.

Дополнительно была проведена оценка состояния ПЧ паретичной ноги у пациентов с локализацией очага повреждения в левом (ЛП,  $n = 19$ ) и правом (ПП,  $n = 21$ ) полушариях. Относительное число тестов КоСР и ГсСР, в которых был установлен проприоцептивный дефицит, у ЛП-пациентов составляло 56% ( $n = 23$ ), у ПП-пациентов —

63% ( $n = 24$ ) (рис. 5). При этом доля более грубых нарушений ПЧ, выявленных на основе качественных ошибок копирования, у ЛП-пациентов составляла 27%, у ПП-пациентов – 45%. Однако различия по обоим показателям у ЛП- и ПП-пациентов не были статистически значимыми ( $>5\%$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

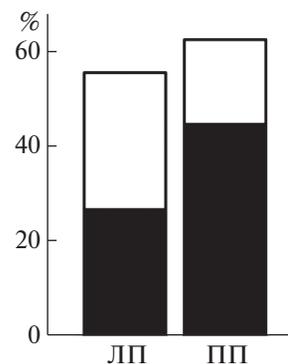
Проведенное исследование показало, что здоровые испытуемые с высокой точностью и практически одновременно способны передавать восприятие пассивных движений голени и стопы одной ноги с помощью активных копирующих движений другой ноги на основе совместной зрительной и проприоцептивной или только проприоцептивной информации.

Копирование движений голени и стопы как с открытыми, так и закрытыми глазами по своей точности сопоставимо с исследованным ранее копированием односуставных движений руки [20]. Несмотря на то, что повторяющиеся пассивные тест-движения ноги варьировали по амплитуде и скорости, во всех тестах здоровые испытуемые точно воспроизводили форму движений.

Обнаружено сходство значений и временных параметров копирования движений ноги и руки. Латентности начала копирования (*Кнлат*) во много раз превышали латентности повторных циклических движений (*Килат*). Можно объяснить это тем, что начало воспроизведения первого в серии движения связано с запуском программы копирования, а последующих движений – только с ее корректировкой в ходе выполнения. Различие латентностей также может быть связано с состоянием мышц и мышечных рецепторов [1]. Первое движение в серии, в отличие от всех последующих, начинается из статического положения конечности, при котором возбудимость мышечных рецепторов ниже, а мышечные волокна более ригидны, чем в динамике.

Воспроизведение повторяющихся циклических движений в некоторых случаях без задержек, а иногда даже с небольшим опережением заставляет допустить участие в копировании механизма прогнозирования. У здоровых испытуемых такие опережения были незначительны и быстро корректировались, не влияя существенно на точность копирования.

В отличие от здоровых испытуемых в группе пациентов копирование движений ноги с открытыми и закрытыми глазами существенно отличалось. Несмотря на то, что у большинства пациентов (72%,  $n = 29$ ) было отмечено умеренное или выраженное снижение когнитивных функций (табл. 1), они качественно правильно выполнили копирование под зрительным контролем. Это



**Рис. 5.** Относительное число нарушений проприоцептивного восприятия движений паретичной ноги у пациентов с локализацией повреждения в левом (ЛП) и правом (ПП) полушариях. Темная закрашка – проприоцептивный дефицит, выявленный по качественным, светлая – только по количественным ошибкам копирования.

означало, что эти пациенты способны были понять и выполнить процедуру предлагаемого теста. В отсутствие зрительного контроля более половины пациентов допустили качественные ошибки копирования тест-движений. Так как в тестах с открытыми глазами эти движения были воспроизведены качественно верно, есть все основания считать, что ошибки копирования с закрытыми глазами были обусловлены нарушениями ПЧ.

Качественные ошибки копирования можно связать с грубыми нарушениями ПЧ. На основании таких ошибок были выявлены 60% установленных случаев дефицита ПЧ у пациентов. Эти ошибки можно было легко обнаружить при простом наблюдении, без использования технических средств для регистрации суставных углов. Вместе с тем, значительную часть (40%) менее выраженных нарушений ПЧ удалось установить только с помощью инструментальной количественной оценки точности копирования движений.

В целом в проведенном исследовании проприоцептивный дефицит в сегментах нижних конечностей был выявлен у 69% пациентов. Этот показатель выше, чем при тестировании ПЧ другими способами: 19% [4], 24% [5], 47% [6], что указывает на высокую выявляющую способность предложенного метода.

Сравнение копирования движений с открытыми и закрытыми глазами показало разный вклад зрения в восприятие движений у здоровых испытуемых и пациентов с нарушением ПЧ. Так в группе здоровых точность копирования на основе проприоцепции (с закрытыми глазами) была такой же, как при дополнительном участии зрения (в тестах ГсСР) или даже точнее (в тестах КоСР). В группе пациентов, у тех из них, кто в тестах с закрытыми глазами допускал качественные ошибки

ки копирования, воспроизведение тест-движений под зрительным контролем было качественно верным. У тех, кто качественно правильно копировал движения как в тестах с открытыми, так и с закрытыми глазами, копирование под зрительным контролем по количественным показателям было более точным. Эти данные подтверждают важную компенсаторную роль зрения в восприятии движений у лиц с нарушенной проприоцепцией.

Известно [24], что при различных повреждениях головного мозга двигательные функции страдают, прежде всего, в дистальных отделах конечностей. Ранее нами было показано [25], что у постинсультных пациентов проприоцептивное восприятие движений кисти нарушается чаще и сильнее, чем плеча и предплечья. Проведенное исследование показало, что эта закономерность распространяется и на нижние конечности: нарушение ПЧ сильнее затрагивает дистальный сегмент ноги (стопу), чем более проксимальный (голень).

Согласно существующим представлениям [26–28] ведущую роль в обработке проприоцептивной информации и формировании схемы тела играют структуры правого полушария мозга. С этим связывают более частое проявление проприоцептивного дефицита у правополушарных пациентов. В нашей работе не было обнаружено достоверных отличий в состоянии ПЧ паретичной ноги у пациентов с очагами повреждения в правом и левом полушариях. Однако и у тех, и у других частота нарушений ПЧ была высока: 63 и 56%. Это указывает на необходимость тщательного тестирования ПЧ в нижних конечностях при любой локализации очага повреждения мозга.

Предложенный метод позволяет оценивать ПЧ у широкого контингента пациентов с неврологическими и ортопедическими проблемами голени и стопы. Ограничением метода является то, что он может быть использован только у пациентов с односторонним нарушением двигательных функций конечностей.

## ВЫВОДЫ

1. Здоровый человек в отсутствие зрительного контроля, только на основе проприоцепции способен точно и практически одновременно передавать ощущение пассивных движений в коленном и голеностопном суставах исследуемой ноги с помощью копирующих движений другой ноги.

2. На основе анализа значений качественных и количественных показателей точности копирования с закрытыми глазами движений голени и стопы у здоровых испытуемых сформулирован условный критерий нормы (УКН), позволяющий оценивать состояние ПЧ сегментов ноги у паци-

ентов с односторонним нарушением двигательных функций.

3. Доля пациентов с выявленным проприоцептивным дефицитом в нижних конечностях превышает приведенные в литературе показатели для постинсультных пациентов, что указывает на высокую эффективность предложенного метода исследования уровня сохранности ПЧ в нижних конечностях.

4. Тестирование ПЧ методом одновременного копирования доступно для пациентов даже со снижением когнитивных функций.

5. У постинсультных пациентов нарушение ПЧ дистального сегмента паретичной ноги (стопы) происходит чаще и выражено сильнее, чем более проксимального (голени).

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН и Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России (Москва).

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

**Финансирование работы.** Работа выполнена в рамках госзадания Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность нейропсихологу Лечебно-реабилитационного центра МЗ России (Москва) Т.П. Рудаковой за помощь в обследовании пациентов.

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

**Вклад авторов в публикацию.** О.Г. Павлова – тестирование испытуемых, обработка данных, подготовка публикации; В.Ю. Рошин – регистрация движений с помощью беспроводных инерционно-магнитометрических сенсоров, обеспечение программ регистрации и обработки данных, подготовка публикации; Е.А. Николаев – клиническое обследование пациентов; С.Е. Хатькова – организация обследования пациентов неврологических отделений Лечебно-реабилитационного центра МЗ; В.А. Селионов – регистрация движений с помощью суставных гониометров у здоровых испытуемых; И.А. Солопова – регистрация движений с помощью суставных гониометров у здоровых испытуемых; Н.В. Ичетовкина – обработка данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Proske U., Gandevia S.C.* The kinaesthetic senses // *J. Physiol.* 2009. V. 587. Pt. 17. P. 4139.
2. *Козловская И.Б.* Афферентный контроль произвольных движений. М.: Наука, 1976. 295 с.
3. *Ostry D.J., Darainy M., Mattar A.A. et al.* Somatosensory plasticity and motor learning // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 15. P. 5384.
4. *Gorst T., Rogers A., Morrison S.C. et al.* The prevalence, distribution, and functional importance of lower limb somatosensory impairments in chronic stroke survivors: a cross sectional observational // *Disabil. Rehabil.* 2019. V. 41. № 20. P. 2443.
5. *Connell L.A., Lincoln N.B., Radford K.A.* Somatosensory impairment after stroke: frequency of different deficits and their recovery // *Clin. Rehabil.* 2008. V. 22. № 8. P. 758.
6. *Tyson S., Crow J.L., Connell L. et al.* Sensory impairments of the Lower Limb after Stroke: A Pooled Analysis of Individual Patient Data // *Top Stroke Rehabil.* 2013. V. 20. № 5. P. 441.
7. *Coupar F., Pollock A., Rowe P. et al.* Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Rehabil.* 2012. V. 26. № 4. P. 291.
8. *Meyer S., Karttunen A.H., Thijs V. et al.* How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? A systematic review // *Phys. Ther.* 2014. V. 94. № 9. P. 1220.
9. *Cho J.-E., Kim H.* Ankle proprioception deficit is the strongest factor predicting balance impairment in patients with chronic stroke // *Arch. Rehabil. Res. Clin. Transl.* 2021. V. 3. № 4. P. 100165.
10. *Han J., Waddington G., Adams R. et al.* Assessing proprioception: A critical review of methods // *J. Sport Health Sci.* 2016. V. 5. № 1. P. 80.
11. *Goble D.J.* Proprioceptive acuity assessment via joint position matching: from basic science to general practice // *Phys. Ther.* 2010. V. 90. № 8. P. 1176.
12. *Paillard J., Drouchon M.* Active and passive movements in the calibration of position sense / *The Neuropsychology of Spatially Oriented Behavior* // Ed. Freedman S.J. Dorsey Press, Homewood III, 1968. Chap. 3. P. 37.
13. *Refshage R.V., Chan R., Taylor J.L., McCloskey D.I.* Detection of movements imposed on human hip, knee, ankle and toe joints // *J. Physiol. (London).* 1995. V. 488. Pt. 1. P. 231.
14. *Ageberg E., Flenhagen J., Ljung J.* Test-retest reliability of knee kinesthesia in healthy adults // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2007. V. 8. P. 57.
15. *Yasuda K., Sato Y., Iimura N., Iwata H.* Allocation of attentional resources toward a secondary cognitive task leads to compromised ankle proprioceptive performance in healthy young adults // *Rehabil. Res. Prac.* 2014. V. 2014. P. 170304.
16. *Fugl-Meyer A.R., Jaasko L., Leyman I. et al.* The post-stroke hemiplegic patient I. A method for evaluation of physical performance // *Scand. J. Rehab. Med.* 1975. V. 7. № 1. P. 13.
17. *Stolk-Hornsveld F., Crow J.L., Hendriks E.P. et al.* The Erasmus MC modifications to the (revised) Nottingham Sensory Assessment: a reliable somatosensory assessment measure for patients with intracranial disorders // *Clin. Rehabil.* 2006. V. 20. № 2. P. 160.
18. *Winward Ch.E., Halligan P.W., Wade D.T.* The Rivermead Assessment of Somatosensory Performance (RASP): standardization and reliability data // *Clin. Rehabil.* 2002. V. 16. № 5. P. 523.
19. *Lincoln N., Crow J., Jackson J. et al.* The unreliability of sensory assessments // *Clin. Rehabil.* 1991. V. 5. № 4. P. 273.
20. *Павлова О.Г., Роцин В.Ю., Сидорова М.В. и др.* Метод качественной и количественной оценки восприятия движений в отдельных суставах руки // *Физиология человека.* 2018. Т. 44. № 4. С. 84.  
*Pavlova O.G., Roschin V.Yu., Sidorova M.V. et al.* Method for qualitative and quantitative assessment of proprioceptive perception of single-joint arm movements // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 4. P. 445.
21. *Gregson J.M., Leathley M.J., Moore A.P.* Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke patients // *Age Ageing.* 2000. V. 29. № 3. P. 223.
22. *Dyck P.J., Boes Ch.J., Mulder D. et al.* History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2005. V. 10. № 2. P. 158.
23. *Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Ger. Soc.* 2005. V. 53. № 4. P. 695.
24. *Taylor J.* Evolution and dissolution of the nervous system. Selected writings of John Hughlings Jackson. N.Y., Basic Books Inc., 1958. V. 22. P. 45.
25. *Павлова О.Г., Роцин В.Ю., Сидорова М.В. и др.* Объективная оценка сохранности проприоцептивного восприятия односуставных движений руки у пациентов с гемипарезом центрального генеза // *Вестник восстановительной медицины.* 2020. № 5(99). С. 79.  
*Pavlova O.G., Roschin V.Yu., Sidorova M.V. et al.* Objective evaluation of proprioceptive perception of single-joint arm movements in patients with hemiparesis of central genesis // *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020. № 5(99). P. 79.
26. *Лурия А.П.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных повреждениях мозга. М.: Изд. Московского университета, 1962. 432 с.
27. *Naito E., Roland P.E., Grefkes Ch. et al.* Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 2. P. 1020.
28. *Naito E., Nakashima T., Kito T. et al.* Human limb-specific and non-specific brain representations during kinesthetic illusory movements of the upper and lower extremities // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 25. № 11. P. 3476.

## Method of Objective Assessment of Proprioceptive Perception of Leg and Foot Movements in Humans

O. G. Pavlova<sup>a, \*</sup>, V. Yu. Roschin<sup>a, b, c</sup>, S. E. Khat'kova<sup>d</sup>, E. A. Nikolaev<sup>d</sup>, V. A. Selionov<sup>e</sup>,  
I. A. Solopova<sup>e</sup>, N. V. Ichetovkina<sup>f</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*NeuroBioLab LLC, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

<sup>d</sup>*Medical Rehabilitation Centre of Russian Ministry of Health, Moscow, Russia*

<sup>e</sup>*Institute for Information Transmission Problems of the RAS, Moscow, Russia*

<sup>f</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

\*E-mail: pavlovao@mail.ru

Previously, we developed a method for objective assessment of the state of proprioceptive perception of movements of the upper limb. In order to test this method for assessing the proprioceptive perception of lower limb movements, we studied the accuracy of copying with open and closed eyes a series of passive single-joint movements of the tested leg directly during their execution with the help of active movements of the other leg. Flexion-extension copying in the knee and ankle joints was studied in 30 healthy subjects for both legs and in 40 patients with unilateral stroke for the paretic leg. The accuracy of copying movements was assessed by recording the angles in the tested joint and the joint of the same name of the opposite limb using qualitative and quantitative objective indicators. It was shown that healthy subjects, both under visual control and without it, copy the passive movements of the right and left legs with high accuracy and almost simultaneously. Based on the study of the values of qualitative and quantitative indicators of copying accuracy, an objective conditional criterion for the preservation of proprioceptive perception of movements in the knee and ankle joints was formulated. In contrast to healthy subjects, in the group of patients, the results of copying with open and closed eyes were significantly different. In tests with open eyes, the copying of movements was qualitatively correct, which indicates that they understood the motor task of the test and were able to perform it with a conditionally healthy leg. In the absence of visual control, most of them either made gross errors in the transmission of the direction and number of the tested movements, or reproduced movements with a significant deterioration in accuracy (increased delays, shape distortion, etc.). It was shown that the proprioceptive perception of movements in the ankle joint was disturbed more often and more strongly than movements in the knee joint. In accordance with the developed conditional criterion of the norm, in 69% of patients there was a violation of the proprioceptive perception of movements in the knee and/or ankle joints.

*Keywords:* proprioception, assessment method, lower limb, stroke.

УДК 612.83+616.831

## ЭФФЕКТЫ ОДНОКРАТНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

© 2023 г. Д. В. Скворцов<sup>2, 3</sup>, И. Н. Богачева<sup>1, \*</sup>, Н. А. Щербакова<sup>1</sup>,  
А. А. Гришин<sup>1</sup>, С. Н. Кауркин<sup>2, 3</sup>, Т. Р. Мошонкина<sup>1</sup>, Ю. П. Герасименко<sup>1, \*\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Федеральный научный клинический центр ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

\*E-mail: bogacheva@infran.ru

\*\*E-mail: gerasimenko@infran.ru

Поступила в редакцию 18.06.2022 г.

После доработки 01.08.2022 г.

Принята к публикации 09.09.2022 г.

Постинсультные нарушения походки часто характеризуются аномальными кинематическими и кинетическими паттернами, ухудшением интра- и межконечностной координации, измененной активацией мышц и повышенными затратами энергии во время ходьбы. Работа направлена на определение возможности применения чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) для воздействия на кинематику ходьбы пациентов с гемипарезом в раннем и позднем восстановительном периодах (1–12 мес.) после полушарного инсульта. В исследовании применялась непрерывная и фазическая спинальная стимуляция во время двигательной тренировки на беговой дорожке. Для стимуляции использовали спинальный нейропротез, включающий многоканальный стимулятор для ЧЭССМ (ООО “Косима”, Россия) в комплекте с датчиками для определения фаз ходьбы, а именно, переноса или опоры ноги. Биомеханическое исследование функции ходьбы проводили с помощью комплекса “Стэдис” (“Нейрософт”, Россия). В исследовании принимали участие 15 пациентов (возраст от 33 до 79 лет). Анализировали параметры шагательных движений при ходьбе по полу без стимуляции до и после тренировки на беговой дорожке с использованием ЧЭССМ. Сравнительный анализ изменений кинематики ходьбы после однократной тренировки на беговой дорожке в сочетании с ЧЭССМ у большинства пациентов показал увеличение скорости ходьбы, длины цикла шага, увеличение размаха движений в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах, у 40% пациентов на 1–2 см увеличилась, а у остальных удерживалась на первоначальном уровне высота подъема стопы паретичной конечности при ходьбе по полу. Полученные результаты показывают, что тренировку с применением ЧЭССМ можно рассматривать как метод реабилитации для коррекции ходьбы после инсульта.

**Ключевые слова:** инсульт, гемипарез, спинной мозг, стимуляция, кинематика ходьбы.

**DOI:** 10.31857/S0131164622700199, **EDN:** MWTUUI

Частота ишемического инсульта в России составляет более 500 тыс. новых заболеваний ежегодно. Тяжесть вызываемых им неврологических нарушений является серьезной медико-социальной проблемой и требует поиска новых методов нейрореабилитации пациентов. Двигательные нарушения различной степени и характера представляют собой наиболее частый симптом поражения головного мозга, как в острой, так и в хронической стадии заболевания, и оказываются ведущим фактором инвалидизации таких пациентов. Постинсультные нарушения походки часто характеризуются аномальными кинематическими и кинетическими паттернами, отклонениями в интра- и межконечностной координации,

измененной активацией мышц и повышенными затратами энергии во время ходьбы [1].

Для реабилитации двигательных функций после инсульта, наряду с применением фармацевтических препаратов, активно используются физиотерапевтические методы лечения, такие как тепловые воздействия на спастичные мышцы, магнитотерапия, электрическая стимуляция определенных мышечных групп, транскраниальная магнитная стимуляция. В последние годы особое внимание уделяется поиску новых методов восстановительного лечения, которые уменьшали бы выраженность неврологических нарушений и способствовали повышению качества жизни больных. Одним из таких методов является чрескожная электрическая стимуляция спинного

мозга (ЧЭССМ). Благодаря использованию электрического импульса специальной формы такая стимуляция способна безболезненно воздействовать на структуры спинного мозга с помощью неинвазивной стимуляции. Основным преимуществом данной методики является возможность осуществления стимулирующих воздействий на кожными электродами, в отличие от эпидуральной электростимуляции, которую проводят с помощью электродов, накладываемых на твердую мозговую оболочку спинного мозга, что требует хирургического вмешательства. В ряде клиник ЧЭССМ используется как самостоятельная или вспомогательная терапия при самых разнообразных заболеваниях и в большинстве случаев хорошо сочетается с другими методами физиотерапии и медикаментозными препаратами. Было показано, что ЧЭССМ позволяет инициировать произвольные шаговые движения у здоровых испытуемых и у спинальных пациентов [2–6]. После применения электростимуляции спинного мозга в сочетании с локомоторными тренировками на протяжении 7 мес. наблюдалось восстановление поддержки веса тела и появление произвольных движений ног у пациентов с полной утратой двигательных функций из-за травмы шейного отдела спинного мозга [7]. ЧЭССМ вызывала нормализацию двигательных функций и координации движений у детей с детским церебральным параличом [8]. Особый интерес вызывает возможность с помощью ЧЭССМ адресно активировать определенные нейронные структуры спинного мозга с учетом фаз цикла шага [9, 10].

Гемипарез, как ослабление мышечного тонуса, диагностируемый у больных, перенесших полушарный церебральный инсульт, возникает вследствие нарушения импульсации из моторной коры к спинному мозгу, что приводит к замедленной инициации и окончанию действия мышц и препятствует совершению достаточно быстрых движений. Механизм действия ЧЭССМ обусловлен активацией афферентных волокон дорсальных корешков [11, 12], воздействующих на нейронные сети и моторные пулы. Предполагается, что такая стимуляция в сочетании с локомоторной тренировкой способствует синаптической реорганизации в нейронных сетях спинного мозга и усилению двигательных ответов за счет механизмов нейропластичности центральной нервной системы и ремоделирования церебральных и спинальных нейронных ансамблей. Запуск этих процессов может быть активирован за счет непосредственной стимуляции пораженных центров первичной моторной коры или нейронных сетей спинного мозга [13].

Цель данной работы – исследовать эффект однократных сеансов ЧЭССМ на функцию ходьбы у больных с гемипарезом в результате церебрального инсульта.

## МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 15 пациентов (4 женщины и 11 мужчин) с гемипарезом, возникшим в результате ишемического полушарного инсульта. Средний возраст пациентов составлял  $59 \pm 14.3$  (от 33 до 79) лет, время после острого нарушения мозгового кровообращения –  $5 \pm 4.0$  (от 1 до 12) мес., 9 пациентов имели поражение правого полушария головного мозга, 6 – левого. У всех пациентов диагностировали различные сопутствующие заболевания: у 2-х – гипертоническая болезнь (ГБ) 2 степени, у 12-ти – ГБ 3 степени, сахарный диабет 2 типа – у 2-х пациентов. Так же среди заболеваний выявляли хронические формы цистита, гепатита, панкреатита в единичных случаях. Все пациенты имели мышечную силу в 4 балла паретичной нижней конечности по шкале *Medical Research Council (MRC)*.

*Дизайн исследования.* Исследование экспериментальное, контролируемое, нерандомизированное.

*Критерии включения:* пациенты с гемипарезом в раннем и позднем восстановительном периодах (1–12 мес.) впервые возникшего ишемического полушарного инсульта; возраст до 80 лет; функциональная готовность к вертикализации; адекватная реакция на пробу с ортостазом; возможность держать вертикальную стойку в течение минуты; ходьба без посторонних вспомогательных предметов; ясное сознание с уровнем бодрствования, достаточным для усвоения и выполнения инструкций при проведении исследования и тренировок; отсутствие когнитивных нарушений, препятствующих пониманию поставленных исследователем задач; отсутствие сенсомоторной афазии; наличие тонуса в мышцах нижней конечности выше 2 баллов по модифицированной шкале спастичности Ашфорт; отсутствие декомпенсированной соматической патологии, ишемических изменений на ЭКГ, сердечной недостаточности (II класс и выше по *Killip*); отсутствие заболеваний центральной и периферической нервной системы помимо инсульта, сопровождающихся неврологическим дефицитом (последствия травм, опухоли, полинейропатии и т.п.); отсутствие ортопедической патологии (суставные деформации и контрактуры, выраженный болевой синдром, ампутации конечностей и др.).

*Критерии исключения:* неадекватная реакция сердечно-сосудистой системы во время проведения тренировки; страх ходьбы по беговой дорожке; отказ пациента от проведения лечебных мероприятий; отрицательная динамика неврологического и/или соматического статуса.

*Условия проведения.* Исследование выполняли в период с 2020 по 2021 гг. в лаборатории клинической биомеханики ФНКЦ ФМБА России (г. Москва).

*Исследование биомеханики ходьбы.* Биомеханическое исследование функции ходьбы проводили с помощью комплекса “Стэдис” (“Нейрософт”,

Россия). Для этого инерционные сенсоры “Нейросенс” фиксировали на крестце, наружной поверхности средней трети бедра, наружной лодыжке и подъеме стопы с обеих сторон (рис. 1). Всего использовали 7 сенсоров. Каждый сенсор содержит два канала регистрации с помощью электромиографии (ЭМГ). Сенсоры на бедре использовали для регистрации ЭМГ-сигнала с прямой мышцы бедра и суммарной активности двуглавой и полусухожильной мышцы, а сенсоры на голени для регистрации ЭМГ передней большеберцовой мышцы и суммарной активности наружной и внутренней головок трехглавой мышцы голени. Для регистрации использовали одноразовые электроды *Medico*, установленные с использованием рекомендаций *SENIAN* [14].

Положение пациента стоя прямо с выпрямленными тазобедренными и коленными суставами принимали за нейтральное (положение калибровки). Далее выполняли регистрацию биомеханических параметров во время ходьбы. Пациент ходил в произвольном темпе на дистанции 10 м, каждый раз разворачиваясь в конце и снова продолжая движение. Шаги с неустановившимися параметрами (разгон и торможение) программным обеспечением автоматически отбрасывали. В среднем регистрацию завершали при достижении 30 циклов шага или более. Программное обеспечение на основе верифицированного алгоритма определения циклов шага (ЦШ), определяло ЦШ для каждой ноги и в соответствии с ними рассчитывало другие параметры ЦШ.

Анализировали биомеханические параметры ходьбы. *Временные параметры*: периоды фазы опоры и фазы переноса конечности измеряли в % от ЦШ: период опоры (ПО), период одиночной опоры (ОО), суммарный период двойной опоры (ДО) и параметр начала ЦШ другой ноги (начало второй двойной опоры) – НВД, частота шага (ЧШ). *Пространственные параметры*: высота подъема стопы (ПС), скорость ходьбы (СХ), длина цикла шага (ДШ). *Кинематические параметры* регистрировали для тазобедренного, коленного и голеностопного суставов в сагиттальной плоскости (сгибание-разгибание) с построением гониограммы за ЦШ с последующим автоматическим определением следующих показателей: для тазобедренного сустава – суммарная амплитуда сгибания-разгибания (ТБС), фаза максимального сгибания (ТМС), фаза максимального разгибания (ТМР). Для коленного сустава – суммарная амплитуда сгибания-разгибания (КС), фаза максимального разгибания (КСМР), фаза максимального сгибания (КСС). Для голеностопного сустава анализировали развиваемую в течение ЦШ амплитуду сгибания-разгибания (ГСС).

Анализировали профиль биоэлектрической активности мышц (ЭМГ) в цикле шага. Для статистического сравнения брали максимальную, развиваемую амплитуду в мкВ для передней боль-

шеберцовой мышцы (*TA – tibialis anterior*), икроножных мышц (*GL – gastrocnemius*), прямой мышцы бедра (*QF – quadriceps femoris*), двуглавой мышцы бедра (*BF – biceps femoris*).

Все параметры определяли при ходьбе по полу без внешнего воздействия до и после проведения ЧЭССМ во время тренировки на беговой дорожке (рис. 1).

*Методика ЧЭССМ–стимуляции*. Для ЧЭССМ использовали спинальный нейропротез (ООО “Косима”, Россия), включающий 6-канальный стимулятор и систему детектирования – датчики для определения фаз ходьбы, а именно, переноса или опоры ноги, на которой установлен датчик. Основу датчиков, составляет электронный гироскоп, совмещенный с акселерометром. Алгоритм обработки сигналов гироскопа и акселерометра и детекции фаз ходьбы описан в работе [15]. Такой нейропротез обеспечивает одновременную или последовательную непрерывную ЧЭССМ на уровне позвонков Т11–Т12 при расположении стимулирующего электрода по средней линии спинного мозга и стимуляцию корешков спинного мозга на уровне позвонков Т11 и L1 с пораженной стороны при размещении электродов латерально от средней линии на 1–3 см.

Частота стимуляции на уровне Т11–Т12 позвонков была 30 Гц, на уровне корешков спинного мозга в районе позвонка Т12 – 40 Гц, в районе корешков ниже позвонка L2 – 20 Гц. Форма импульса – биполярная, заполненная частотой 5 кГц. Интенсивность стимуляции подбирали индивидуально, для каждого уровня стимуляции отдельно, сразу после начала ходьбы по беговой дорожке, увеличивая интенсивность стимуляции по 1 мА. Интенсивность тока должна была вызывать парестезию или быть на 5–10% меньше интенсивности, вызывающей парестезию, но при выполнении шагательных движений ЧЭССМ не должна была вызывать неприятных или болезненных ощущений. При ходьбе по беговой дорожке последовательно выполняли несколько серий ЧЭССМ, обеспечивающих адресную стимуляцию нейронных структур двигательной системы спинного мозга. Исследование с каждым пациентом предусматривало определенную последовательность сетов (табл. 1). Каждая из серий ЧЭССМ длилась 1–2 мин, с перерывом 2–5 мин. Пациенты были проинструктированы ходить с комфортной для них скоростью. Скорость движения ленты беговой дорожки подбирали индивидуально, средняя скорость движения ленты составляла  $0.3 \pm 0.02$  м/с. Сравнивали параметры ходьбы по ровной поверхности (по полу) без стимуляции до и после стимуляционных воздействий. Асимметрию рассчитывали как разность между значениями параметра в здоровой и паретичной ноге для одного и того же условия.

*Анализ данных*. Статистический вариационный анализ с расчетом среднего арифметического  $\pm$



**Рис. 1.** Размещение регистрирующих электродов, нейропротеза и датчиков “Стэдис” на пациенте во время ходьбы по беговой дорожке.

$\pm$  стандартная ошибка, проводили в пакете *Microsoft Excel*. Достоверность различий показателей определяли с применением парного *t*-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0.05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скорость ходьбы – наиболее общий параметр, характеризующий походку. У лиц с постинсультным нарушением походки скорость колеблется примерно от 0.18 до 1.03 м/с, тогда как у здоровых взрослых в среднем составляет 1.4 м/с [16]. В данных исследованиях скорость ходьбы пациентов по ровной поверхности без ЧЭССМ перед реабилитационной сессией варьировала в диапазоне 0.28–0.89 м/с, в среднем составляла  $0.57 \pm 0.05$  м/с. После реабилитационной сессии скорость увеличилась у 10 из 15 пациентов (рис. 2, А), и варьиро-

вала в диапазоне 0.29–0.91 м/с, в среднем –  $0.6 \pm 0.05$  м/с.

После тренировки при ходьбе по полу увеличилась длина цикла шага у 10 пациентов (рис. 2, Б), с 80.8 до 84.5 см в среднем (табл. 2). Увеличение скорости ходьбы обусловлено, вероятно, увеличением длины цикла шага, коэффициент корреляции составляет 0.90 до и 0.87 после применения ЧЭССМ, причем изменения СХ и ДШ коррелировали между собой, коэффициент 0.76. Частота шага (ЧШ) изменилась более разнонаправлено, увеличение ЧШ наблюдалось у 8 пациентов, уменьшение – у 4, у троих пациентов ЧШ не изменилась. Корреляция между ЧШ и СХ составляла 0.56 до и 0.62 после тренировки, 0.7 корреляция между изменениями ЧШ и СХ.

Можно видеть (рис. 3), что у значительного количества пациентов (9–12) наблюдалось увели-

**Таблица 1.** Последовательность сетов

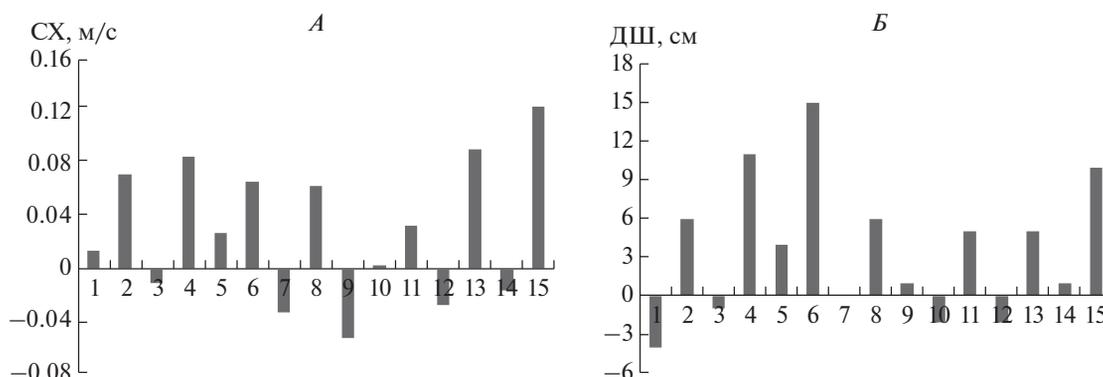
№	Сет
1	Ходьба по полу без стимуляции (контроль)
2	Ходьба по тредбану без стимуляции
3	Ходьба по тредбану, непрерывная чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ) на уровне T11–T12 позвонков, частота 30 Гц
4	Ходьба по тредбану, стимуляция корешков в области позвонков T12 во время фазы опоры здоровой ноги (активация сгибателей паретичной ноги), частота 40 Гц
5	Ходьба по тредбану, стимуляция корешков в области позвонков L1 во время фазы переноса здоровой ноги (активация разгибателей паретичной ноги), частота 20 Гц
6	Ходьба по тредбану, сочетание стимуляции 4 и 5
7	Ходьба по тредбану, сочетание стимуляции 3 и 6
8	Ходьба по полу без стимуляции (контроль)

чение амплитуды суставных углов при ходьбе по полу после тренировки на беговой дорожке с применением ЧЭССМ. Так, угол в ТБС на паретичной стороне увеличился в среднем по группе с  $23.6 \pm 1.94$  до  $24.9 \pm 2.02$  град, в КС – с  $42.2 \pm 3.56$  до  $45.4 \pm 3.2$  град, в ГСС – с  $24.1 \pm 2.03$  до  $25.9 \pm 1.86$  град (табл. 2). На здоровой стороне достоверное увеличение угла наблюдалось только в ГСС. Увеличение размаха движений не всегда приводило к увеличению подъема стопы, что наблюдалось у 6 пациентов, но уменьшения высоты подъема не отмечено ни у одного пациента. Кроме того, время максимального разгибания ТБС (ТМР) в пределах продолжительности цикла шага также несколько возросло (табл. 2). При ходьбе по полу параметры, характеризующие фазы ходьбы, ПО, ОО, ДО и НВД, достоверно не изменялись, это касается продолжительности самих фаз и разности между значениями паретичной и здоровой ноги.

Амплитуды ЭМГ достоверно снижались в трех мышцах здоровой конечности, в то время как на пораженной стороне изменения были незначительны (табл. 3). Данный эффект наблюдался в 75% случаев.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании впервые использовалась неинвазивная электрическая стимуляция спинного мозга для регуляции шагательных движений у постинсультных пациентов. Результаты исследования показывают, что после проведения однократной тренировки на беговой дорожке с применением ЧЭССМ параметры ходьбы изменяются. В первую очередь это касается увеличения скорости ходьбы по полу без стимуляции. Этот параметр коррелирует с длиной цикла шага, как до, так и после стимуляции. Корреляция между СХ и ЧШ была меньше, но корреляция между изменениями СХ и ЧШ (0.7) и между изменениями СХ и ДШ (0.76) говорит о том, что увеличение СХ происходило как за счет ДШ, так и за счет ЧШ. Изменение ДШ, в свою очередь, связано с увеличением амплитуды движений в суставах, главным образом в ТБС. В работе [17] при выявлении наиболее важных клинических переменных, определяющих скорость походки у лиц с инсультом, было показано, что двигательная функция нижней конечности, равновесие и сила сгибания бедра достоверно связаны с комфортной и максимальной скоростью походки с коэффициентом корреляции от 0.5 до 0.88. По нашим



**Рис. 2.** Изменения скорости ходьбы (А) и длины цикла шага (Б) после тренировки на тредбане с применением чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ). По оси абсцисс – номер пациента,  $n = 15$ . По оси ординат разность значения параметра после тренировки и до тренировки.

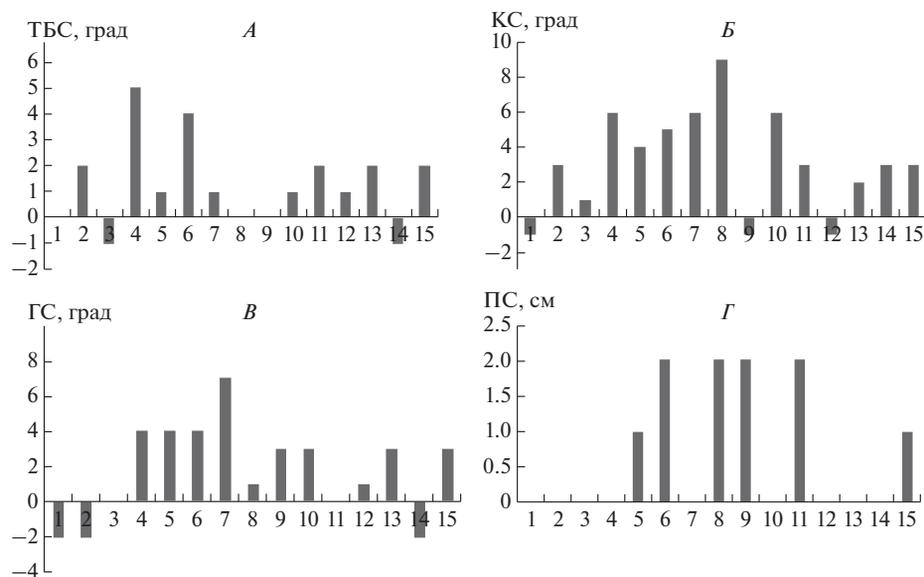
**Таблица 2.** Биомеханические показатели ходьбы до и после чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ)

Группа	Параметр	До	После
Временные	ПО, %	66.1 ± 0.93	66.4 ± 1.13
		71.8 ± 1.53	71.9 ± 1.60
	Асимметрия ПО, %	6.43 ± 1.64	6.51 ± 1.64
	ОО, %	28.40 ± 1.42	28.13 ± 1.46
		33.80 ± 1.06	33.67 ± 1.14
	Асимметрия ОО, %	6.33 ± 1.68	6.41 ± 1.64
	ДО, %	37.87 ± 1.65	38.46 ± 1.89
		38.03 ± 0.11	38.25 ± 1.84
	Асимметрия ДО, %	0.4 ± 1.52	0.30 ± 0.06
НВД, %	45.70 ± 1.63	45.30 ± 1.50	
	53.30 ± 2.07	54.40 ± 1.46	
Асимметрия НВД, %	9.44 ± 2.91	9.56 ± 2.81	
ЧШ, шагов/мин	42.1 ± 0.88	42.5 ± 1.98	
Пространственные	ДШ, см	80.90 ± 5.85	84.50 ± 5.99*
	СХ, м/с	0.57 ± 0.05	0.60 ± 0.05*
	ПС, см	10.40 ± 0.71	11.07 ± 0.78*
12.47 ± 0.81		12.47 ± 0.77	
Кинематические	ТБС, град	23.60 ± 1.94	24.87 ± 2.02*
		30.93 ± 1.75	31.20 ± 1.65
	ТМР, %	51.67 ± 0.01	52.60 ± 0.19*
		58.67 ± 1.69	56.80 ± 1.79*
	ТМС, %	89.67 ± 1.55	88.50 ± 1.54
		90.62 ± 1.10	89.31 ± 0.78
	КС, град	42.20 ± 3.55	45.40 ± 3.20*
52.40 ± 2.02		54.13 ± 2.03	
КСМР, %	65.21 ± 8.47	68.21 ± 8.49	
	71.27 ± 8.49	71.87 ± 8.19	
КСС, %	72.14 ± 0.97	72.71 ± 0.88	
	77.60 ± 1.96	77.07 ± 2.03	
ГСС, град	24.13 ± 2.03	25.93 ± 1.85*	
	25.13 ± 1.48	26.53 ± 1.76*	

*Примечание:* верхний ряд цифр в графах – паретичная нога, нижний – здоровая. \* – достоверные отличия со значением до стимуляции. Пояснение сокращений см. в разделе Методика.

данным коэффициент корреляции между приростом угла в ТБС и увеличением ДШ был достаточно высоким и составлял 0.71 для здоровой и 0.77 для паретичной ноги. Кроме того, после тренировки уменьшилась асимметрия или разность между фазами максимального разгибания ТБС (ТМР) здоровой и паретичной ноги, по другим суставам этого не было установлено (табл. 2). Ранее отечественными исследователями [18] было обнаружено, что при увеличении длины шага межзвенные углы в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах возрастают, что особенно характерно для амплитуд разгибания в голено-

стопном суставе. По нашим данным связь изменений ДШ с изменениями размаха движений в КС и ГСС была менее выражена, корреляция не превышала значений 0.4, однако выявлено достоверно увеличение размаха движений в КС для паретичной ноги и в ГСС – для обеих конечностей. Другим важным пространственно-временным параметром ходьбы является высота ПС. Подъем стопы зависит от движения в разных суставах, известно, что даже в случае обычной ходьбы характер походки сильно различается у разных людей. Некоторые люди при ходьбе прилагают наибольшие усилия в голеностопном суставе, в то время



**Рис. 3.** Изменения амплитуды суставных углов и высоты подъема стопы (ПС) с паретичной стороны после тренировки на тредбане с применением чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ).

*A* – тазобедренный сустав, *B* – коленный сустав, *V* – голеностопный сустав, *Г* – высота ПС. Остальные обозначения см. рис. 2.

как у других большая нагрузка приходится на коленный сустав [19]. Амплитуда угла в КС на паретичной стороне увеличилась у 12 пациентов, в то время как на здоровой – у 9 пациентов, в ГСС – у 10 пациентов, как на паретичной, так и на здоровой стороне. Более выраженные изменения амплитуды во всех суставах привели к увеличению ПС паретичной ноги на 1–2 см у 6 пациентов. Увеличение ПС было показано ранее у здоровых испытуемых при ЧЭССМ, при этом увеличение амплитуды угла в ТБС было максимальным [20]. Согласно нашим данным, увеличение подъема стопы связано с вкладом ТБС и КС. Это подтверждает высокая корреляция между значениями ПС и амплитудой угла в КС. Она была наибольшей из всех суставов и составляла 0.8 до тренировки и 0.86 после тренировки, корреляция с ТБС и ГСС несколько уменьшилась после тренировки и составляла 0.49 для ТБС и 0.58 для ГСС. Высота подъема здоровой ноги менялась у разных пациентов разнонаправленно, поэтому в среднем по группе этот параметр для здоровой ноги не изменился, таким образом, асимметрия между

подъемом стопы обеих конечностей уменьшилась. Поскольку СХ имеет только одну степень свободы как индикатор патологического процесса – снижение [21], то увеличение скорости, связанное с длиной ЦШ, мы считаем положительным изменением, полученным в результате тренировки с применением ЧЭССМ.

Известным методом коррекции ходьбы является функциональная электрическая стимуляция мышц (ФЭС). Сравнительный анализ изменения параметров шагательных движений при ФЭС и при ЧЭССМ показал, что применение ФЭС ежедневно в течение 16 нед. совместно с ботулотоксином увеличило скорость на 0.09 м/с, в контрольной группе (без ботулотоксина) – на 0.04 м/с после 16 нед. тренировок [22]. Увеличение ПС в паретичной конечности у 6 пациентов, при отсутствии снижения у остальных, является важным положительным показателем изменения ходьбы у пациентов с гемипарезом. Схожие по средним значениям результаты показаны при ФЭС у пациентов с рассеянным склерозом и инсультом. Клиренс стопы во время фазы переноса увели-

**Таблица 3.** Максимальная амплитуда огибающей электромиографии (ЭМГ) (мкВ)

Мышца	<i>BF</i>		<i>QF</i>		<i>TA</i>		<i>GL</i>	
	З*	П	З*	П	З*	П	З	П
До	82 ± 46.6	64 ± 35.3	55 ± 17.9	47 ± 30.4	130 ± 44.3	95 ± 54.7	95 ± 55.7	71 ± 42.0
После	59 ± 28.3	63 ± 55.0	44 ± 15.0	46 ± 30.4	122 ± 45.5	96 ± 69.4	85 ± 61.3	75 ± 59.2

*Примечание:* *BF* – двуглавая мышца бедра (*biceps femoris*), *QF* – прямая мышца бедра (*quadriceps femoris*), *TA* – передняя большеберцовая мышца (*tibialis anterior*), *GL* – икроножная мышца (*gastrocnemius*). З – здоровая нога. П – паретичная нога. \* – достоверные различия между значениями до и после тренировки с применением чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ),  $p < 0.05$ .

чился на 5.26 мм через 4 нед. ежедневных тренировок [23]. Таким образом, можно заключить, что однократное применение ЧЭССМ является достаточно эффективным в регуляции шагательных движений у постинсультных пациентов, сопоставимым с многократным применением ФЭС.

Более выраженные изменения параметров паретичной конечности мы рассматриваем как положительные изменения, обусловленные воздействием преимущественно на нейронные сети паретичной стороны. Принимая во внимание увеличение амплитуды движений в суставных углах здоровой ноги, хотя и менее выраженное, можно говорить о влиянии тренировки на походку в целом. Необходимость поддерживать относительную симметрию функции правой и левой стороны тела приводит к тому, что здоровая сторона тела или конечность, обладая большим функциональным резервом, чем больная, стремится уменьшить асимметрию путем приближения образца своих движений к кинематике пораженной конечности. Это проявляется и в снижении амплитуды ЭМГ на здоровой стороне, что отражает снижение нагрузки на здоровую конечность и изменение регуляторных механизмов координации движений.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивная ЧЭССМ является безопасным и безболезненным способом воздействия на структуры спинного мозга, все пациенты были толерантны к такой стимуляции и не испытывали негативных моментов при ее осуществлении. Эффективность стимуляции спинного мозга проявилась в увеличении скорости ходьбы, увеличении размаха движений в суставах паретичной ноги и уменьшении асимметрии отдельных параметров обеих конечностей, что облегчало межконечностную координацию. После стимуляции у 40% пациентов наблюдалось уменьшение волочения стопы в паретичной конечности вследствие увеличения подъема конечности над опорой.

Более детальный анализ различных алгоритмов мультисегментарной фазозависимой стимуляции на параметры ходьбы является задачей будущих исследований.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены биоэтическим комитетом Федерального научного клинического центра ФМБА России (Москва).

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

**Финансирование работы.** Работа выполнена по государственному заданию ИФ РАН по теме № 0113-2019-0006 (63.4.) и по государственному заданию ФМБА России (НИР “Нейромодуляция-приматы”, шифр 20.002.22.800; НИР “Биомеханика-нестабильность”, шифр 20.004.21.800).

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

**Вклад авторов.** Д.В. Скворцов – проведение клинических исследований, анализ полученных данных. И.Н. Богачева – анализ и обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи. Н.А. Щербакова – обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, подготовка рукописи. А.А. Гришин, С.Н. Кауркин – проведение клинических исследований, анализ полученных данных. Т.Р. Мошонкина – разработка дизайна исследования, анализ данных. Ю.П. Герасименко – разработка дизайна исследования, обсуждение результатов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mohan D.M., Khandoker A.H., Wast S.A. et al. Assessment Methods of Post-stroke Gait: A Scoping Review of Technology-Driven Approaches to Gait Characterization and Analysis // *Front. Neurol.* 2021. V. 12. P. 650024.
2. Minassian K., Hofstoetter U.S., Danner S.M. et al. Spinal Rhythm Generation by Step-Induced Feedback and Transcutaneous Posterior Root Stimulation in Complete Spinal Cord-Injured // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2016. V. 30. № 3. P. 233.
3. Calvert J.S., Manson G.A., Grahn P.J., Sayenko D.G. Preferential activation of spinal sensorimotor networks via lateralized transcutaneous spinal stimulation in neurologically intact humans // *J. Neurophysiol.* 2019. V. 122. № 5. P. 2111.
4. Shapkova E.Y., Pismennaya E.V., Emelyannikov D.V., Ivanenko Y. Exoskeleton walk training in paralyzed individuals benefits from transcutaneous lumbar cord tonic electrical stimulation // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 416.
5. Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // *Nat. Med.* 2018. V. 24. № 11. P. 1677.
6. Sedñez I., Capogrosso M. Motor improvements enabled by spinal cord stimulation combined with physical training after spinal cord injury: review of experimental evidence in animals and humans // *Bioelectron. Med.* 2021. V. 7. № 1. P. 16.
7. Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M. et al. Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis // *J. Neurotrauma.* 2015. V. 32. № 24. P. 1968.
8. Solopova I.A., Sukhotina I.A., Zhvansky D.S. et al. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy // *Neurosci. Letter.* 2017. V. 639. P. 192.
9. Sayenko D.G., Atkinson D.A., Dy C.J. et al. Spinal segment-specific transcutaneous stimulation differentially shapes activation pattern among motor pools in humans // *J. Appl. Physiol.* 2015. V. 118. № 11. P. 1364.

10. *Городничев Р.М., Пухов А.М., Моисеев С.А. и др.* Регуляция фаз шагательного цикла при неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 1. С. 73.  
*Gorodnichev R.M., Pukhov A.M., Moiseev S.A. et al.* Regulation of gait cycle phases during noninvasive electrical stimulation of the spinal cord // Human Physiology. 2021. V. 47. № 1. P. 60.
11. *Danner S.M., Hofstoetter U.S., Ladenbauer J. et al.* Can the human lumbar posterior columns be stimulated by transcutaneous spinal cord stimulation? A modeling study // Artif. Organs. 2011. V. 35. № 3. P. 257.
12. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Binder H., Minassian K.* Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: elicitation of posterior root-muscle reflexes // PLoS One. 2018. V. 13. № 1. P. e0192013.
13. *Дамулин И.В., Екушева Е.В.* Процессы нейропластичности после инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. Т. 6. № 3. С. 69.  
*Damulin I.V., Ekusheva E.V.* Neuroplasticity processes after stroke // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014. V. 6. № 3. P. 69.
14. *Hermens H.J., Freriks B., Disselhorst-Klug C., Rau G.* Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures // J. Electromyogr. Kinesiol. 2000. V. 10. № 5. P. 361.
15. *Grishin A.A., Bobrova E.V., Reshetnikova V.V. et al.* A System for Detecting Stepping Cycle Phases and Spinal Cord Stimulation as a Tool for Controlling Human Locomotion // Biomed. Eng. 2021. V. 54. № 5. P. 312.
16. *Hsu A.L., Tang P.F., Jan M.H.* Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after mild to moderate stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003. V. 84. № 8. P. 1185.
17. *Nadeau S., Arsenaault A.B., Gravel D., Bourbonnais D.* Analysis of the clinical factors determining natural and maximal gait speeds in adults with a stroke // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1999. V. 78. № 2. P. 123.
18. *Баскакова Н.В., Витензон А.С.* Влияние темпа и длины шага на основные параметры ходьбы человека / Биомеханика. 1975, сб. трудов вып. 13, РНИИТО. С. 242.  
*Baskakova N.V., Vitenzon A.S.* [The influence of pace and step length on the basic parameters of human walking] / Biomechanics. 1975, collection of works V. 13, RNIITO. P. 242.
19. *Simonsen E.B.* Contributions to the understanding of gait control // Dan. Med. J. 2014. T. 61. № 4. P. B4823.
20. *Богачева И.Н., Щербаклова Н.А., Савохин А.А. и др.* Эффекты фазозависимой чрескожной стимуляции спинного мозга в регуляции кинематики шагательных движений человека // Биофизика. 2021. Т. 66. № 4. С. 802.  
*Bogacheva I.N., Shcherbakova N.A., Savokhin A.A. et al.* Phase-Dependent Effects of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation on Regulation of Kinematics of Human Stepping Motions // Biophysics. 2021. V. 66. № 4. P. 681.
21. *Скворцов Д.В.* Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилметрия. М.: Т.М. Андреева, 2007. 617 с.  
*Skvortsov D.V.* Diagnostics of motor pathology by instrumental methods: gait analysis, stabilometry. М.: Т.М. Andreeva, 2007. 617 p.
22. *Burridge J.H., McLellan D.L.* Relation between abnormal patterns of muscle activation and response to common peroneal nerve stimulation in hemiplegia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. V. 69. № 3. P. 353.
23. *Gervasoni E., Parelli R., Uszynski M. et al.* Effects of functional electrical stimulation on reducing falls and improving gait parameters in multiple sclerosis and stroke // PMR. 2017. V. 9. № 4. P. 339.

## Effects of Single Noninvasive Spinal Cord Stimulation in Patients with Post-Stroke Motor Disorders

**D. V. Skvortsov<sup>b, c</sup>, I. N. Bogacheva<sup>a, \*</sup>, N. A. Shcherbakova<sup>a</sup>, A. A. Grishin<sup>a</sup>, S. N. Kaurkin<sup>b, c</sup>, T. R. Moshonkina<sup>a</sup>, Yu. P. Gerasimenko<sup>a, \*\*</sup>**

<sup>a</sup>*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup>*Federal Research Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia, Moscow, Russia*

<sup>\*</sup>*E-mail: bogacheva@infran.ru*

<sup>\*\*</sup>*E-mail: gerasimenko@infran.ru*

Post-stroke gait disorders are often characterized by abnormal kinematic and kinetic patterns, deviations in spatio-temporal features, altered muscle activation and increased power requirements during walking. The investigation is aimed at determining the possibility of using transcutaneous electrical spinal cord stimulation (scTS) to influence the kinematics of walking in stroke patients with hemiparesis in the early and late recovery periods (1–12 months) after stroke. Continuous and phasic stimulation was used during motor training on a treadmill. For stimulation a spinal neuroprosthesis including a multichannel stimulator for scTS (“Cosima”, Russia) with sensors for determining the phases of walking was used. The biomechanical study of the walking function was carried out with the complex “Stadis” (“Neurosoft”, Russia). The study involved 15 patients (age from 33 to 79 years). We analyzed the parameters of stepping movements when walking on the floor without stimulation before and after training on a treadmill using scTS. A comparative analysis of the kinematics of walking before and after training showed an increase in walking speed, the length of the step cycle, an increase in the range of movements in the hip, knee and ankle joints, in 40% patients the height of the parietic foot lift increased by 1–2 cm. The obtained results show that the training with the use of scTS can be considered as a rehabilitation method for correcting walking after a stroke.

**Keywords:** stroke, hemiparesis, spinal cord, stimulation, kinematics of walking.

УДК 612.1

## ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ИМИТАЦИИ ПОДЪЕМА НА ВЫСОТУ ПУТЕМ СОЗДАНИЯ ДОБАВОЧНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ

© 2023 г. В. О. Еркудов<sup>1</sup>, К. У. Розумбетов<sup>2</sup>, А. П. Пуговкин<sup>1</sup>,  
А. Т. Матчанов<sup>2</sup>, Н. Б. Панкова<sup>3</sup>. \*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Каракалтакский государственный университет имени Бердаха,  
Нукус, Узбекистан

<sup>3</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,  
Москва, Россия

\*E-mail: nbpankova@gmail.com

Поступила в редакцию 26.10.2022 г.

После доработки 20.01.2023 г.

Принята к публикации 21.02.2023 г.

Целью данной работы было изучение показателей variability сердечного ритма (ВСР) в условиях дополнительного дыхательного сопротивления (ДДС), как имитации подъема на высоту, у юношей с разным типом вегетативной регуляции. В исследовании участвовали 715 юношей в возрасте от 19 до 24 лет. Показатели ВСР оценивали методом вариационной пульсометрии (*BioMouse*). Каждый испытуемый проходил два тестирования длительностью 5 мин: фоновое, и в условиях ДДС. Для имитации подъема на высоту (моделирования ДДС) применяли резистивную маску *ETM 2.0*, в трех вариантах высоты: 3000, 9000, 18000 футов. Каждый человек выполнял только одну пробу, высоту подъема ему не сообщали. По результатам фонового тестирования были созданы две группы: группа ОБ – со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на ВСР (стресс-индекс 25–100 у.е., *VLf* выше 240 мс<sup>2</sup>), группа ПТ – с умеренным преобладанием парасимпатических (вагусных) влияний (стресс-индекс ниже 25 у.е., *VLf* выше 500 мс<sup>2</sup>). В фоновом тестировании для группы ОБ были характерны более высокие значения индексов Баевского (индекс вегетативного равновесия – ИВР, вегетативный показатель ритма – ВПР, показатель адекватности процессов регуляции – ПАПР), для группы ПТ – более высокие величины вариационного размаха длительности *R–R* интервалов, *RMSSD*, *SDNN*, *pNN50%*, которые считаются маркерами повышенного тонуса вагуса, и общей мощности спектра ВСР *TP*. В условиях ДДС, без учета высоты моделируемого подъема, в группе ОБ выявлено возрастание показателей, коррелирующих с вагусной активностью: размаха *R–R* интервалов, *RMSSD*, *SDNN*, диапазона *HF* в спектре ВСР, при снижении индексов Баевского (ИВР, ВПР, ПАПР, стресс-индекса). Возрастание спектральных показателей ВСР, ассоциируемых с симпатической активностью (*LF%*) и *TP* достигало уровня статистической значимости только при имитации подъема на высоту 18000 футов. В группе ПТ изменения были противоположно направленными: снижение коррелятов вагусной активности и возрастание показателей симпатического тонуса, без зависимости от высоты подъема. Однако в обеих группах размах *R–R* интервалов в наибольшей степени возрастал на высоте 9000 футов, критичной для развития горной болезни. Различия в автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у юношей определяют направление и выраженность сдвигов показателей ВСР при имитации подъема на высоту. В группе ОБ в условиях ДДС при имитации подъема на незначительные высоты возрастают показатели, связываемые с вагусной активностью, при повышении высоты подъема к ним присоединяется возрастание параметров, отражающих симпатический тонус. В группе ПТ предполагаемое повышение симпатического тонуса обнаружено на всех высотах.

**Ключевые слова:** variability сердечного ритма, вегетативная регуляция сердечного ритма, дополнительное дыхательное сопротивление.

DOI: 10.31857/S0131164622600793, EDN: XBKPEG

Изучение взаимосвязи механизмов регуляции дыхания и кровообращения при добавочном дыхательном сопротивлении (ДДС) является достаточно давней проблемой и началось с выявления изменения параметров гемодинамики у испытуемых при использовании респираторов [1]. Интерес к данной проблеме многократно возрос в связи с пандемией *COVID-19* и вынужденными для всех санитарно-эпидемическими требованиями длительного ношения защитных лицевых масок [2], которое способствует незначительному повышению концентрации углекислого газа и снижению содержания кислорода в газовой среде легких за счет повторной рециркуляции воздуха после выдоха [3]. Для моделирования таких условий используют резистивную маску *Elevation Training Mask (ETM)*, которая позволяет имитировать затруднения дыхания при подъеме на высоту в целях гипоксически-гиперкапнической тренировки спортсменов [4], тренировки дыхательных мышц [5] и повышения общей выносливости у спортсменов [6–8].

При наблюдении реакций дыхания на ДДС в повторяющихся сериях опытов получены однородные эффекты снижения минутного объема дыхания за счет дыхательного объема, но не частоты дыхания [9]. При этом в современной литературе содержатся противоречивые сведения относительно изменения в таких исследованиях тонуса вегетативной нервной системы (ВНС), определяемого по параметрам variability сердечного ритма (ВСР). С одной стороны, при изучении возрастных и связанных с полом особенностей реакции ВНС на ДДС нами [10, 11] получены ВСР-признаки, характерные для увеличения тонуса центров блуждающего нерва. С другой стороны, существуют работы, в которых либо вообще не наблюдаются изменения ВСР [12], либо описываются ее характеристики, специфичные для увеличения тонуса симпатической нервной системы [13, 14].

Подобную несогласованность полученных результатов частично возможно объяснить разнообразием представленных в литературе способов моделирования ДДС. При создании резистивной нагрузки “трубочным” способом (модель обструкции дыхательных путей) преимущественно наблюдается увеличение симпатического тонуса [13]. При применении “масочного” метода предполагается возникновение затруднения дыхания с использованием резистивной маски (увеличении объема мертвого пространства), с усилением парасимпатического тонуса [10, 11].

Вторая возможная причина — анализ объединенных выборок, включающих испытуемых с разным типом вегетативной регуляции. Учет исходного статуса регуляторных систем показал высокую эффективность при выявлении факторов

риска сердечно-сосудистых заболеваний во время космических полетов [15], в мониторинге тренировочного процесса у спортсменов [16] и изучения особенностей реактивности ВНС у жителей климатически неблагоприятных регионов [17].

Целью данной работы являлось изучение показателей ВСР в условиях дополнительного дыхательного сопротивления (имитации подъема на высоту с использованием резистивной маски) у юношей с разным типом вегетативной регуляции.

## МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие юноши-студенты Каракалпакского государственного университета им. Бердаха (г. Нукус, Узбекистан), на основании договора о сотрудничестве с Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом. Всего в исследование были включены результаты 715 чел., в возрасте от 19 до 24 лет.

Включение испытуемых в выборку производили после сбора медицинских данных и краткого физикального обследования. Критерии исключения: хронические заболевания эндокринной, нервной, дыхательной системы и кровообращения (в том числе артериальная гипертензия), аллергические реакции, дефицит или избыток массы тела (*Z-score* индекса массы тела за пределами диапазона  $Me \pm 1SD$ ), стресс-индекс (по Баевскому) выше 100 у.е. (для исключения возможных влияний фонового психоэмоционального напряжения).

**Оборудование.** Вариационную пульсометрию осуществляли с использованием программно-аппаратного комплекса *BioMouse* (“Биомышь профессиональная КПФ-01”, ЗАО “Нейролаб”, Россия). Возможность оценки параметров ВСР таким методом доказана в целом ряде исследований [18].

Для имитации подъема на высоту (моделирования ДДС) применяли резистивную маску *ETM 2.0 (Training Mask LLC, США)*. Маска используется для имитации затруднений дыхания при подъеме на определенную высоту градуально от 3000 (914.4 м) до 18000 футов (5486.4 м) с шагом в 3000 футов (914.4 м). Данное моделирование осуществляется изменением конфигурации клапанов путем создания ДДС разной степени [6]. В данной работе имитировали подъем на 3000 футов (914.4 м) — у 239 испытуемого, 9000 футов (2743.2 м) — у 235 добровольцев, и 18000 футов (5486.4 м) — у 241 участников исследования. При этом в целях сокращения возможного вклада субъективных реакций испытуемого не уведомляли о степени затруднения дыхания, которая ему будет предъявлена.

**Таблица 1.** Число испытуемых со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на вариабельность сердечного ритма (ВСР) (ОБ) или с умеренным преобладанием парасимпатических влияний (ПТ) на ВСР в разных сериях исследования

Моделируемая высота подъема	ОБ	ПТ
3000 футов (914.4 м)	175	64
9000 футов (2743.2 м)	179	56
18000 футов (5486.4 м)	167	74
Всего	521	194
	715	

*Оцениваемые параметры.* Были применены следующие методы анализа ВСР [19–21], с оценкой соответствующих параметров:

– Параметры анализа временной области: средняя частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), средняя длительность кардиоинтервалов ( $R-R$  среднее, мс), а также минимальные и максимальные величины длительности  $R-R$  интервалов ( $R-R$  мин, мс;  $R-R$  макс, мс).

– Показатели геометрического анализа ВСР: вариационный размах (ВР) – средняя разница между наибольшими и наименьшими значениями ряда  $R-R$  интервалов ( $R-R$  размах, мс), мода ряда  $R-R$  интервалов ( $M_o$ ) и амплитуда моды ( $A_{M_o}$ , % кардиоинтервалов, соответствующий диапазону моды). На основе геометрических показателей ВСР рассчитывали так называемые “индексы Баевского” [19] – ИН (индекс напряжения регуляторных систем, или стресс-индекс;  $ИН = A_{M_o}/2M_o \times ВР$ ), ИВР (индекс вегетативного равновесия,  $ИВР = A_{M_o}/ВР$ ), ПАПР (показатель адекватности процессов регуляции,  $ПАПР = A_{M_o}/A_{M_o}$ ), ВПР (вегетативный показатель ритма,  $ВПР = 1/A_{M_o} \times ВР$ ).

– Методы статистического анализа ВСР:  $RMSSD$  (квадратный корень из суммы разностей последовательности ряда кардиоинтервалов, мс),  $SDNN$  (среднеквадратическое отклонение ряда кардиоинтервала, мс),  $pNN50\%$  (процентное соотношение соседних  $R-R$  интервалов, различающихся минимум на 50 мс, %).

– Частотный (спектральный) анализ ВСР: абсолютная (в  $мс^2$ ) и относительная (в %) мощность высокочастотной (*High Frequency*,  $HF$ , 0.40–0.15 Гц), низкочастотной (*Low Frequency*,  $LF$ , 0.15–0.04 Гц), очень низкочастотной (*Very Low Frequency*,  $VLf$ , 0.04–0.015 Гц), и ультранизкочастотной (*Ultra Low Frequency*,  $ULF$ , меньше 0.15 Гц) составляющей спектра, а также суммарная мощность всех компонентов спектра (Total Power,  $TP$ ,  $мс^2$ ). Учитывая длительность регистрации в 5 мин, мощность диапазона  $ULF$  не анализировали.

*Дизайн эксперимента.* Исследование было начато в октябре 2018 г., а завершено в феврале 2020 г.,

до начала пандемии *COVID-19* в Республике Узбекистан.

Исследование проводили до с 9 до 11 ч утра, спустя 1.5–2 ч после последнего приема пищи, при температуре комфорта с достаточной принудительной конвекцией в теплое время года. Всем испытуемым, после детального ознакомления с предстоящими манипуляциями, проводили фоновую регистрацию параметров ВСР (в состоянии покоя) в положении сидя. Затем в течение 5 мин моделировали условия ДДС, во время которых также проводили запись параметров ВСР.

В течение всего эксперимента у всех добровольцев проводили мониторинг артериального давления (АД) с применением автоматического тонометра *OMRON M6*, (*Automatic Blood Pressure Monitor OMRON model M6*, Япония) и  $SpO_2$  с использованием ручного пульсоксиметра *PRCMISEMED PRO-PM350* (*Handheld pulse oximeter PRCMISEMED PRO-PM350*, Китай). В случае уменьшения  $SpO_2$  при ДДС на 3–5% (менее 93%) или повышения систолического АД выше 139 мм рт. ст., диастолического – 89 мм рт. ст., измерение прекращали и исключали данного добровольца из исследования. Всего таких испытуемых было 3 чел.

На основании результатов регистрации в покое все испытуемые были разделены на подгруппы в соответствии с типом вегетативной регуляции ВСР по алгоритму [22]. Данный алгоритм был разработан на детской выборке (7–18 лет), а затем успешно апробирован для юношей 16–21 года [23]. Испытуемые с ИН в диапазоне от 25 до 100 у.е. и  $VLf$  выше 240  $мс^2$  составили группу со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на ВСР (группа ОБ), испытуемые с ИН ниже 25 у.е. и  $VLf$  выше 500  $мс^2$  – группу с умеренным преобладанием парасимпатических (вагусных) влияний (группа ПТ).

Общая численность выборок представлена в табл. 1. Средний возраст ( $M \pm SE$ ) испытуемых в группе ОБ составил  $19.85 \pm 0.09$  лет, в группе ПТ –  $19.82 \pm 0.16$  лет.

*Статистика.* Оценка соответствия закону нормального распределения полученных масси-

**Таблица 2.** Медианные значения показателей variability сердечного ритма (ВСР) со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на ВСР (ОБ) или с умеренным преобладанием парасимпатических влияний (ПТ)

Показатели	ОБ ( $n = 521$ )	ПТ ( $n = 194$ )	$p$
ЧСС, уд./мин	77.5 (72.6; 84.2)	67.2 (62.6; 71.5)	<0.001
$R-R$ (мин), мс	589 (545; 641)	545 (493; 619)	<0.001
$R-R$ (макс), мс	970 (911; 1048)	1616 (1402; 1655)	<0.001
$R-R$ размах	366 (323; 441)	1045 (804; 1133)	<0.001
Mo	775 (675; 825)	825 (775; 925)	<0.001
AMo	32.6 (28.2; 37.1)	22.4 (18.4; 27.2)	<0.001
ИВР	85.2 (65.9; 109.0)	24.3 (19.3; 32.3)	<0.001
ВПР	3.5 (2.9; 4.2)	1.2 (1.1; 1.5)	<0.001
ПАПР	42.7 (35.5; 50.4)	27.1 (21.3; 33.9)	<0.001
ИН	56.1 (41.3; 72.5)	15.0 (11.4; 20.0)	<0.001
<i>SDNN</i>	65 (56; 75)	176 (113; 261)	<0.001
<i>RMSSD</i>	792 (683; 950)	1435 (1173; 1721)	<0.001
<i>pNN50</i>	8.9 (6.0; 12.8)	22.1 (16.6; 26.9)	<0.001
$TP$ , мс <sup>2</sup>	3243 (2802; 3772)	7743 (5847; 9135)	<0.001
$VLF$ , мс <sup>2</sup>	614 (509; 775)	2433 (1404; 2957)	<0.001
$LF$ , мс <sup>2</sup>	1286 (1090; 1541)	2401 (2001; 2963)	<0.001
$HF$ , мс <sup>2</sup>	1113 (927; 1363)	1814 (1491; 2203)	<0.001
$VLF$ , %	19.2 (16.6; 22.7)	29.4 (22.4; 34.9)	<0.001
$LF$ , %	39.4 (35.3; 43.2)	32.6 (28.7; 38.2)	<0.001
$HF$ , %	34.1 (30.1; 38.7)	22.9 (19.2; 31.6)	<0.001
$LF/HF$	1.17 (0.96; 1.41)	1.37 (1.15; 1.62)	<0.001

Примечание: данные представлены как  $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ), статистическая значимость межгрупповых различий – по критерию Манна–Уитни. Обозначения показателей см. в разделе “Оцениваемые параметры”.

вов данных с использованием критерия Шапиро–Уилка показала, что критерию нормальности ( $p > 0.05$ ) соответствовали только данные по возрасту. Соответственно, межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрических критериев: для независимых выборок –  $U$ -критерий Манна–Уитни, для связанных переменных – парный  $T$ -критерий Вилкоксона. Множественные сравнения проводили по  $H$ -критерию Краскелла–Уоллиса с последующим медианным тестом. Данные на рисунках представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Статистическую значимость изменения ВСР в целом (по всем изученным показателям) оценивали по результатам дискриминантного анализа (алгоритм прямого пошагового анализа). Статистическую значимость фактических дискриминантных функций оценивали при помощи канонического анализа. Расчеты проведены в программе *Statistica 7.0*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение показателей фоновой регистрации, объединенных по всем сериям, выявили стати-

стически значимые межгрупповые различия по всем использованным показателям ВСР (табл. 2).

Дискриминантный анализ также показал наличие значимых межгрупповых различий: *Wilks' Lambda*: 0.210;  $F(10, 704) = 265.268$ ;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 1105.84$ ;  $p < 0.001$ . При этом значимыми в общей картине различий функционального состояния у испытуемых групп ОБ и ПТ в покое были, помимо ИН (по величине которого проведено разделение на группы), показатели:  $R-R$  размах ( $F = 281.71$ ;  $p < 0.001$ ), общая мощность спектра ВСР  $TP$  ( $F = 45.27$ ;  $p < 0.001$ ), абсолютная и относительная мощность диапазона  $HF$  ( $F = 32.98$ ;  $p < 0.001$  и  $F = 25.10$ ;  $p < 0.001$  соответственно).

При оценке степени изменения показателей ВСР в условиях ДДС в % по сравнению с фоновой записью (без учета высоты имитируемого подъема) также обнаружили межгрупповые различия по большинству показателей, кроме  $R-R$  мин и  $LF/HF$  (табл. 3):  $R-R$  мин в обеих группах изменялся незначительно,  $LF/HF$  в обеих группах значительно снижался. Следует отметить, что изменения большинства показателей ВСР внутри групп в

**Таблица 3.** Степень изменения (в %) показателей variability сердечного ритма (ВСР) испытуемых со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на ВСР (ОБ) или с умеренным преобладанием парасимпатических влияний (ПТ) при имитации затруднений дыхания без учета высоты подъема

Показатели	ОБ ( $n = 521$ )	$p1$	ПТ ( $n = 194$ )	$p1$	$p2$
ЧСС, уд./мин	0.4 (–3.0; 3.4)	0.880	5.7 (1.1; 16.6)	<0.001	<0.001
$R-R$ (мин), мс	1.5 (–4.1; 5.8)	0.015	0.8 (–6.7; 10.8)	0.096	0.546
$R-R$ (макс), мс	1.0 (–3.8; 8.2)	<0.001	–9.9 (–38.6; 0.2)	<0.001	<0.001
$R-R$ размах	14.5 (–9.2; 150.8)	<0.001	–12.2 (–54.3; 12.9)	<0.001	<0.001
$M_0$	0.0 (–6.5; 0.0)	<0.001	–5.7 (–10.8; 0.0)	<0.001	<0.001
$AM_0$	–6.1 (–21.0; 9.2)	<0.001	7.8 (–10.8; 35.1)	<0.001	<0.001
ИБР	–8.1 (–36.8; 24.8)	0.009	62.4 (–4.0; 188.0)	<0.001	<0.001
ВПР	0.0 (–19.5; 19.2)	0.924	55.3 (3.0; 154.3)	<0.001	<0.001
ПАПР	–4.0 (–19.1; 11.5)	<0.001	14.5 (–7.3; 46.6)	<0.001	<0.001
ИН	–4.5 (–34.5; 26.0)	0.101	74.7 (5.3; 207.6)	<0.001	<0.001
$SDNN$	5.7 (–10.5; 28.6)	<0.001	–27.1 (–62.4; 0.0)	<0.001	<0.001
$RMSSD$	21.3 (4.5; 43.8)	<0.001	–4.4 (–22.9; 12.5)	0.007	<0.001
$pNN50$	48.6 (12.5; 104.9)	<0.001	0.90 (–23.9; 24.9)	0.733	<0.001
$TP$ , мс <sup>2</sup>	9.1 (–7.4; 31.9)	<0.001	–19.6 (–53.4; 5.8)	<0.001	<0.001
$VLF$ , мс <sup>2</sup>	–9.9 (–30.3; 19.0)	<0.001	–37.6 (–76.3; 0.0)	<0.001	<0.001
$LF$ , мс <sup>2</sup>	–2.7 (–19.3; 28.1)	0.164	–25.7 (–46.4; 3.5)	<0.001	<0.001
$HF$ , мс <sup>2</sup>	30.9 (8.9; 57.9)	<0.001	4.2 (–15.3; 21.9)	0.037	<0.001
$VLF$ , %	–16.1 (–30.6; 5.2)	<0.001	–28.8 (–48.8; –2.4)	<0.001	<0.001
$LF$ , %	–10.3 (–20.4; 1.8)	<0.001	3.9 (–9.1; 26.5)	0.003	<0.001
$HF$ , %	21.1 (2.2; 38.2)	<0.001	34.7 (4.1; 100.8)	<0.001	<0.001
$LF/HF$	–23.6 (–37.6; –2.3)	<0.001	–27.5 (–42.6; –3.5)	<0.001	0.107

Примечание: данные представлены как  $Me (Q1; Q3)$ , статистическая значимость:  $p1$  – внутри групп по парному критерию Вилкоксона,  $p2$  – межгрупповые различия по критерию Манна–Уитни. Обозначения показателей см. в разделе “Оцениваемые параметры”.

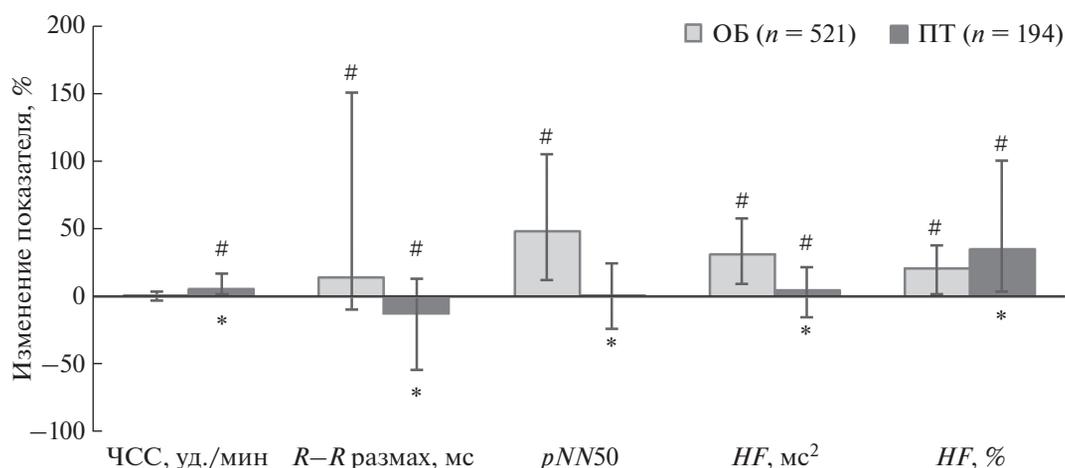
условиях ДДС были значимыми: в группе ОБ – кроме ЧСС, ВПР,  $LF$  (мс<sup>2</sup>), в группе ПТ – кроме  $R-R$  мин и  $pNN50$ .

Дискриминантный анализ показал наличие значимых межгрупповых различий в реакции на ДДС:  $Wilks' \Lambda: 0.715; F(12,700) = 23.159; p < 0.001; \chi^2 = 235.70; p < 0.001$ . При этом значимыми в общей картине различий динамики функционального состояния у испытуемых групп ОБ и ПТ при нагрузке были показатели:  $R-R$  размах ( $F = 16.37; p < 0.001$ ), абсолютная и относительная мощность диапазона  $HF$  ( $F = 13.90; p < 0.001$  и  $F = 17.19; p < 0.001$  соответственно), относительная мощность диапазона  $LF$  ( $F = 8.52; p = 0.003$ ), ЧСС ( $F = 12.33; p < 0.001$ ) и  $pNN50$  ( $F = 10.20; p = 0.001$ ). Степень изменения этих показателей в разных группах испытуемых приведена на рис. 1. Важно отметить, что  $pNN50\%$ , в группе ПТ не изменялся, а степень изменения мощности диапазона  $HF$  была ниже, чем в группе ОБ.

Анализ степени изменения показателей ВСР в условиях ДДС в зависимости от высоты подъема

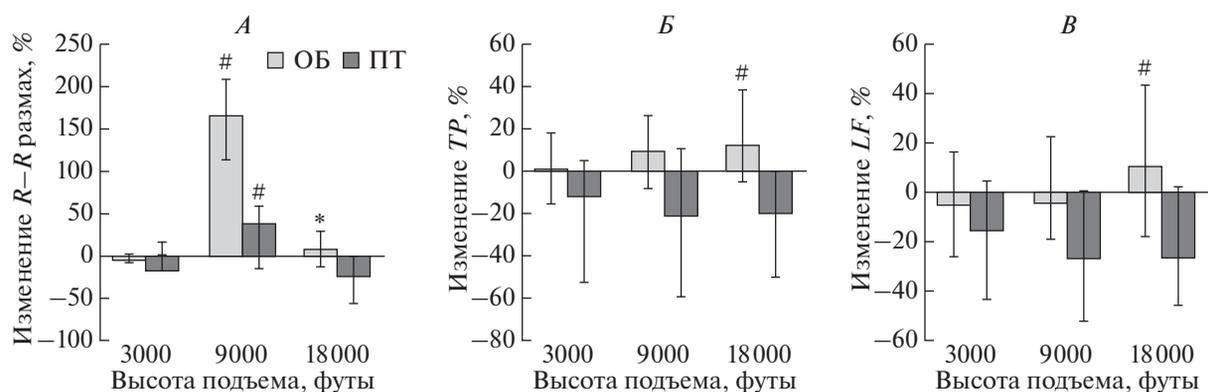
показал, что в группе ОБ чувствительными оказались показатели  $R-R$  размах ( $H(2,521) = 156.15; p < 0.001$ ), общая мощность спектра ВСР  $TP$  ( $H(2,521) = 5.173; p = 0.075$ ), абсолютная мощность диапазона  $LF$  ( $H(2,521) = 6.80; p = 0.033$ ). В группе ПТ единственным показателем, изменяющим свою реактивность в зависимости от высоты подъема, оказался  $R-R$  размах ( $H(2,194) = 37.13; p < 0.001$ ). Следует обратить внимание, что как в группе ОБ, так и в группе ПТ наибольшая степень изменения показателя  $R-R$  размах выявлена при имитации на высоту 9000 футов (рис. 2). Показатели  $LF$  и  $TP$  в группе ОБ возрастали с увеличением высоты подъема.

Дискриминантный анализ выявил различия между группами ОБ и ПТ в условиях моделирования подъема на все три уровня. Так, при имитации подъема на высоту 3000 футов (914.4 м)  $Wilks' \Lambda: 0.644; F(13,224) = 9.490; p < 0.001; \chi^2 = 100.69; p < 0.001$ . Значимые показатели:  $RMSSD$  ( $F = 9.85; p = 0.002$ , значимое возрастание только в группе ОБ), минимальная и максимальная дли-



**Рис. 1.** Степень изменения (в %) значимых по результатам дискриминантного анализа показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) испытуемых со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на ВСР (ОБ) или с умеренным преобладанием парасимпатических влияний (ПТ) при имитации затруднений дыхания без учета высоты подъема.

Данные представлены как  $Me (Q1; Q3)$ , статистическая значимость: # –  $p < 0.05$  по парному критерию Вилкоксона, \* –  $p < 0.05$  по критерию Манна–Уитни. Обозначения показателей – см. раздел “Оцениваемые параметры”.



**Рис. 2.** Степень изменения (в %) значимых по результатам дискриминантного анализа показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) испытуемых со сбалансированным влиянием симпатических и парасимпатических влияний на ВСР (ОБ) или с умеренным преобладанием парасимпатических влияний (ПТ) в условиях имитации подъема на разную высоту.

Данные представлены как  $Me (Q1; Q3)$ , статистическая значимость: # – отличия от высоты подъема 3000 футов, \* – отличия от высоты 9000 футов ( $p < 0.05$  по медианному тесту). А – размах длительности межсистолических (R–R) интервалов, Б – TP, В – относительная мощность диапазона LF. Обозначения показателей – см. раздел “Оцениваемые параметры”.

тельность R–R интервалов ( $F = 8.75; p = 0.003$  и  $F = 9.41; p = 0.002$  соответственно, большей степенью изменения в группе ПТ), абсолютная и относительная мощность диапазона HF ( $F = 5.77; p = 0.017$  и  $F = 7.36; p = 0.007$  соответственно, значимое возрастание только в группе ОБ), абсолютная мощность диапазона LF ( $F = 8.17; p = 0.005$ , с большей степенью снижения в группе ОБ).

При имитации подъема на высоту 9000 футов (2743.2 м)  $Wilks' Lambda: 0.636; F(14, 220) = 9.490; p < 0.001; \chi^2 = 102.24; p < 0.001$ . Значимые показате-

тели: ЧСС ( $F = 4.16; p = 0.042$  с большей степенью возрастания в группе ПТ), R–R размах ( $F = 16.92; p < 0.001$  с возрастанием только в группе ОБ), общая мощность спектра ВСР TP ( $F = 4.81; p = 0.029$  с возрастанием только в группе ОБ), абсолютная и относительная мощность диапазона HF ( $F = 6.29; p = 0.012$  и  $F = 9.24; p = 0.003$  соответственно, с возрастанием только в группе ОБ).

При имитации подъема на высоту 18000 футов (5486.4 м)  $Wilks' Lambda: 0.706; F(9, 223) = 10.283; p < 0.001; \chi^2 = 78.63; p < 0.001$ . Значимые показатели: ЧСС ( $F = 5.69; p = 0.017$  с большей степенью

возрастания в группе ПТ),  $R-R$  размах ( $F = 3.72$ ;  $p = 0.054$  с возрастанием только в группе ОБ), абсолютная мощность диапазона  $LF$  ( $F = 3.62$ ;  $p = 0.063$  со снижением в группе ПТ и возрастанием в группе ОБ), относительная мощность диапазона  $VLF$  ( $F = 3.47$ ;  $p = 0.058$  с большей степенью снижения в группе ПТ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По мнениям разработчиков методических рекомендаций для клинических исследований, многократно проверенным и эмпирически доказанным, использовать показатели ВСР в оценке состояния организма человека рекомендуется в условиях стационарности – при длительной (не менее 5 мин) регистрации в спокойной обстановке [20]. Однако опыт использования показателей ВСР в спорте, фитнесе и медицине в последние годы показал принципиальную возможность анализа, во-первых, более коротких записей [24], во-вторых – регистрации в условиях проведения нагрузочных проб, во время изменения базовых параметров сердечно-сосудистой системы (ЧСС, АД), при условии, что они происходят достаточно медленно и в незначительном диапазоне амплитуды [11]. Наше исследование проведено с использованием 5-минутных записей, но вторая регистрация проведена во время ДДС, фактически – во время нагрузочной пробы. Длительность второй регистрации также составила 5 мин, а изменения ЧСС, АД и сатурации крови были незначительны. Это позволяет оценить условия регистрации как псевдостационарные, с возможностью оценки результатов методами анализа ВСР.

При формировании экспериментальных групп мы исключили испытуемых с выраженным повышением АД, а также со снижением сатурации кислорода: таких участников исследования оказалось всего трое. Причинами высокой реактивности у них могут быть как индивидуальные особенности кардио-респираторного сопряжения, так и наличие невыявленной патологии, однако их оценка не входила в задачи настоящего исследования.

Также мы выбрали критерием включения в выборку величину ИН не выше 100 у.е. Данный показатель чувствителен к действию психоэмоциональных факторов [19], и в алгоритме типирования спортсменов по особенностям вегетативной регуляции сердечного ритма подгруппы с ИН выше 100 у.е. составляют отдельную группу [22]. Фактически, предпринята попытка оценки роли периферических вегетативных механизмов регуляции деятельности сердца в условиях ДДС, дифференцировано по уровню нагрузки, с минимальным влиянием высших вегетативных центров на кардио-респираторное сопряжение.

Фоновая регистрация показателей ВСР показала ожидаемые статистически значимые различия между группами ОБ и ПТ практически по всем параметрам: для группы ОБ были характерны более высокие значения индексов Баевского, отражающие баланс симпатических и парасимпатических влияний [19], для группы ПТ – более высокие величины вариационного размаха длительности  $R-R$  интервалов,  $RMSSD$ ,  $SDNN$ ,  $pNN50\%$  и  $TP$ , которые считаются маркерами повышенного тонуса вагуса [19–21]. Дискриминантный анализ показал максимальный вес в межгрупповых различиях общей мощности ( $TP$ ) спектра ВСР, которая была выше в группе ПТ, за счет более высоких значений мощности диапазона  $HF$ . Этот факт обычно интерпретируется как более высокий уровень вегетативной активности, с преобладанием вагусных влияний [19–21]. Однако в нашем случае для группы ПТ также оказался характерным более высокий вклад в спектр частот диапазона  $VLF$ , при более высоких значениях величины  $LF/HF$ . Это вполне согласуется с сомнениями ряда коллег о точности отражения отношением  $LF/HF$  автономного баланса [24], особенно в нагрузочных пробах [25], и многоуровневости контроля кардиоритма, который не сводится только к активности симпатической и парасимпатической системам [26], но включает также и активность гипоталамуса и других высших вегетативных центров [27]. Известно, что центральная регуляция висцеральных функций осуществляется гипоталамическими и экстрагипоталамическими структурами, оказывающими прямое (по нервным путям) воздействие на бульбарные симпатическое и парасимпатическое звенья автономной регуляции. Наиболее важным гипоталамическим центром автономной регуляции является паравентрикулярное ядро. Экстрагипоталамические сайты, вовлеченные в автономную регуляцию, можно разделить по их влиянию на разные звенья: в симпатической регуляции участвуют норадреналин-содержащие нейроны дорзальной (голубое пятно) и вентролатеральной (области A5 и A1) частей продолговатого мозга, а также серотонин-содержащие нейроны из ствола и ядер шва. В парасимпатической регуляции участвуют центральное ядро миндалины, дорзальное моторное ядро блуждающего нерва, двойное ядро, ядра шва, периакведуктальное серое вещество и парабрахияльное ядро. Лимбическая кора, включающая цингулярную, орбитофронтальную, инсулярную и ринальную области, а также гиппокамп, участвуют в работе обоих звеньев автономной регуляции [27, 28], (<https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter03.html>). В контексте нашей работы есть все основания полагать наличие стресс-индуцированных эмоций и психогенных влияний, модулирующих работу

бульбарных центров, что отражается в мощности диапазона *VLF* [29].

В условиях ДДС, без учета высоты моделируемого подъема, в группе ОБ выявлено возрастание вариационного размаха длительности *R–R* интервалов, статистических показателей ВСП (*RMSSD*, *SDNN*), общей мощности спектра ВСП *TP* за счет мощности диапазона *HF*, при снижении индексов Баевского (ИВР, ВПР, ПАПР, ИН). Иными словами – возрастание показателей, коррелирующих с вагусной активностью, и снижение показателей, связываемых с симпатическим тонусом. В группе ПТ изменения были противоположно направленными, а межгрупповые различия – статистически значимыми. Важно отметить, что такой показатель, связываемый с вагусной активностью, как *pNN50%*, в группе ПТ не изменялся, а степень изменения мощности диапазона *HF* была ниже, чем в группе ОБ. По относительной мощности диапазонов спектра ВСП мы увидели, что направленность изменений всех показателей в обеих группах была одинакова (снижение *VLF%* и *LF%*, возрастание *HF%*), но степень выраженности – выше в группе ПТ. Исключение составила величина *LF/HF*, одинаково снижавшаяся в обеих группах.

Таким образом, в условиях моделирования ДДС у юношей с разным исходным типом вегетативной регуляции выявлена разная динамика показателей ВСП: в группе ОБ это признаки активации вегетативной регуляции преимущественно за счет повышения вагусной активности, в группе ПТ – наоборот, снижение общего уровня вегетативной активности, с признаками активации симпатических влияний при снижении влияний высших отделов регуляции, отражаемых в мощности диапазона *VLF*. Тот факт, что важную роль в различиях между группами ОБ и ПТ играют не только сами изменения уровня вагусной активности, но и перераспределение вклада разных отделов регуляции сердечного ритма, подтверждают результаты дискриминантного анализа.

Известно, что *ETM* и другие подобные устройства способны создавать легкую гиперкапнию/гипоксию) во вдыхаемом воздухе [6, 8, 30]. По данным литературы, такие изменения газового состава вдыхаемого воздуха, помимо активации дыхания при участии вагуса, приводят к увеличению симпатического тонуса, активируя пре-симпатические нейроны в ростральном отделе вентролатеральной поверхности продолговатого мозга [31].

Дополнительная информация об особенностях регуляции ВСП у юношей с исходно разным вегетативным статусом была получена при анализе имитации подъема на разную высоту. В группе ПТ возрастание вариационного размаха длительности *R–R* интервалов, что считается признаком

повышения вегетативной активности в целом, обнаружено только на высоте 9000 футов (2743.2 м), при снижении этого показателя при более низком и более высоком ДДС; степень изменения других показателей ВСП от высоты не зависела. В группе ОБ вариационный размах длительности *R–R* интервалов также в наибольшей степени возрастал именно на этой высоте, которая считается критичной в развитии горной болезни [32]. Следовательно, можно считать, что важным звеном патогенеза данного состояния может быть повышенный уровень вегетативной активности, развивающийся у спортсменов с разным исходным типом регуляции сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, в группе ОБ общая мощность спектра *TP* и относительная мощность диапазона *LF* (обычно интерпретируемая как усиление симпатических влияний) градуально зависели от высоты имитируемого подъема – их возрастание достигло уровня статистической значимости только на максимальной высоте.

Использование дискриминантного анализа позволило показать, что при имитации подъема на высоту 3000 футов значимыми были различия по степени изменения коррелятов вагусной активности. При ДДС, моделирующей подъем на высоту 9000 футов, эти различия остались значимыми, и к ним добавились различия по коррелятам симпатического тонуса. При имитации подъема на высоту 9000 футов остались значимыми различия по коррелятам симпатического тонуса, и к ним присоединились (на уровне тенденции) различия по показателям *LF* и *VLF*, ассоциируемые с активностью высших отделов вегетативной регуляции. Иными словами, увеличение высоты подъема сопровождается повышением уровня вовлекаемых структур управления вегетативной регуляцией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что различия в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у юношей характерны не только для фоновой регистрации, но и определяют направление и выраженность сдвигов показателей ВСП в условиях нагрузочной пробы с ДДС (при имитации подъема на высоту). В группе ОБ в условиях ДДС при имитации подъема на незначительные высоты возрастают показатели, связываемые с вагусной активностью, при повышении высоты подъема к ним присоединяется возрастание параметров, отражающих симпатический тонус. В группе ПТ предполагаемое повышение симпатического тонуса обнаружено на всех высотах.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии” (Москва), протокол № 4, 02.09.2019.

**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.** В.О. Еркудов, К.У. Розумбетов, А.П. Пуговкин, А.Т. Матчанов – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка первоначального текста статьи. К.У. Розумбетов, А.Т. Матчанов – сбор данных. В.О. Еркудов, К.У. Розумбетов, А.П. Пуговкин, А.Т. Матчанов, Н.Б. Панкова – анализ и интерпретация результатов. В.О. Еркудов, Н.Б. Панкова – редактирование и утверждение окончательной версии статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Raven P.B., Jackson A.W., Page K. et al.* The physiological responses of mild pulmonary impaired subjects while using a “demand” respirator during rest and work // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1981. V. 42. № 4. P. 247.
2. *Middleton J.D., Lopes H.* Face masks in the covid-19 crisis: caveats, limits, and priorities // *BMJ.* 2020. V. 369. P. m2030.
3. *Özdemir L., Azizoğlu M., Yapıcı D.* Respirators used by healthcare workers due to the COVID-19 outbreak increase end-tidal carbon dioxide and fractional inspired carbon dioxide pressure // *J. Clin. Anesth.* 2020. V. 66. P. 109901.
4. *Сегизбаева М.О., Александрова Н.П.* Влияние тренировки с использованием дыхательного тренажера Elevation Training Mask 2.0 на функциональный резерв респираторной мускулатуры // *Физиология человека.* 2018. Т. 44. № 6. С. 59.  
*Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P.* Effect of the Elevation Training Mask on the functional outcomes of the respiratory muscles // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 6. P. 656.
5. *Porcari J.P., Probst L., Forrester K. et al.* Effect of wearing the Elevation Training Mask on aerobic capacity, lung function, and hematological variables // *J. Sports Sci. Med.* 2016. V. 15. № 2. P. 379.
6. *Granados J., Gillum T.L., Castillo W. et al.* “Functional” respiratory muscle training during endurance exercise causes modest hypoxemia but overall is well tolerated // *J. Strength Cond. Res.* 2016. V. 30. № 3. P. 755.
7. *Romero-Arenas S., López-Pérez E., Colomer-Poveda D., Márquez G.* Oxygenation responses while wearing the elevation training mask during an incremental cycling test // *J. Strength Cond. Res.* 2021. V. 35. № 7. P. 1897.
8. *Gáspari A.F., Carvalho L., Teodoro C.L. et al.* Is Elevation Training Mask a strategy to increase lactate clearance through respiratory muscle loading? // *J. Strength Cond. Res.* 2018. V. 32. № 9. P. e12.
9. *Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д.* Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие // *Успехи физиологических наук.* 2007. Т. 38. № 2. С. 26.
10. *Еркудов В.О., Пуговкин А.П.* Эффекты добавочного дыхательного сопротивления у подростков с повышенным тонусом симпатической нервной системы // *Патогенез.* 2019. Т. 17. № 1. С. 82.  
*Erkudov V.O., Pugovkin A.P.* [Effects of additional respiratory resistance in adolescents with increased sympathetic tone] // *Patogenez [Pathogenesis].* 2019. V. 17. № 1. P. 82.
11. *Панкова Н.Б.* Функциональные пробы для оценки состояния здоровых людей по вариабельности сердечного ритма // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99. № 6. С. 682.  
*Pankova N.B.* [Functional tests for the assessment of the healthy people state via using heart rate variability] // *Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* 2013. V. 99. № 6. P. 682.
12. *Jung H.C., Lee N.H., John S.D., Lee S.* The elevation training mask induces modest hypoxaemia but does not affect heart rate variability during cycling in healthy adults // *Biol. Sport.* 2019. V. 36. № 2. P. 105.
13. *Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В.* Механизмы общего адаптационного синдрома при действии увеличенного респираторного сопротивления // *Спортивная медицина: наука и практика.* 2016. Т. 6. № 3. С. 29.  
*Byalovsky Yu.Yu., Bulatetsky S.V.* The mechanisms of general adaptation syndrome: influence of increased respiratory resistance // *Sports Medicine: Research and Practice.* 2016. V. 6. № 3. P. 29.
14. *Hernand E., Lhuissier F.J., Pichon A. et al.* Exercising in hypoxia and other stimuli: heart rate variability and ventilatory oscillations // *Life (Basel).* 2021. V. 11. № 7. P. 625.
15. *Baevsky R.M., Bennett B.S., Bungo M.W. et al.* Adaptive responses of the cardiovascular system to prolonged spaceflight conditions: assessment with Holter monitoring // *J. Cardiovasc. Diagn. Proced.* 1997. V. 14. № 2. P. 53.
16. *Шлык Н.И.* Нормативы вариационного размаха кардиоинтервалов в покое и ортостазе при разных типах регуляции у лыжников-гонщиков в тренировочном процессе // *Наука и спорт: современные тенденции.* 2021. Т. 9. № 4. С. 35.  
*Shlyk N.I.* Standards of the variational range of cardio-intervals at rest and during orthostasis challenge with different types of regulation in ski racers in the training process // *Science and Sport: Current Trends.* 2021. V. 9. № 4. P. 35.
17. *Максимов А.Л., Аверьянова И.В.* Информативные маркеры состояния кардиогемодинамики у юншей с различными типами вегетативной регуляции в процессе велоэргометрической нагрузки

- субмаксимальной мощности // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 3. С. 61.  
*Maksimov A.L., Averyanova I.V.* Informative markers of cardiohemodynamic state in young males with different types of autonomic regulation during a submaximal cycle of ergometric exercise // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 3. P. 283.
18. *Natarajan A., Pantelopoulos A., Emir-Farinas H., Natarajan P.* Heart rate variability with photoplethysmography in 8 million individuals: a cross-sectional study // *Lancet Digit. Health*. 2020. V. 2. № 12. P. e650.
  19. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.  
*Baevsky R.M., Kirillov O.I., Klecskin S.Z.* [Mathematical analysis of changes in heart rate during stress]. М.: Nauka, 1984. 221 p.
  20. 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 // *Eur. Heart J*. 1996. V. 17. № 3. P. 354.
  21. *Shaffer F., Ginsberg J.P.* An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms // *Front. Public Health*. 2017. V. 5. P. 258.
  22. *Шлык Н.И., Сапожникова Е.Н., Кириллова Т.Г., Семенов В.Г.* Типологические особенности функционального состояния регуляторных систем у школьников и юных спортсменов (по данным анализа вариабельности сердечного ритма) // Физиология человека. 2009. Т. 35. № 6. С. 85.  
*Shlyk N.I., Sapozhnikova E.N., Kirillova T.G., Semenov V.G.* Typological characteristics of the functional state of regulatory systems in schoolchildren and young athletes (according to heart rate variability data) // *Human Physiology*. 2009. V. 35. № 6. P. 730.
  23. *Шлык Н.И., Зуфарова Э.И.* Нормативы показателей вариабельности сердечного ритма у исследуемых 16–21 года с разными преобладающими типами вегетативной регуляции // Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. 2013. № 4. С. 96.  
*Shlyk N.I., Zufarova E.I.* [Qualifying standards of heart rate variability for 16–21 years old testees with different prevalent types of autonomic regulation of heart] // *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*. 2013. № 4. P. 96.
  24. *Billman G.E.* The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance // *Front. Physiol*. 2013. V. 4. P. 26.
  25. *Perini R., Veicsteinas A.* Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions // *Eur. J. Appl. Physiol*. 2003. V. 90. № 3–4. P. 317.
  26. *La Rovere M.T., Porta A., Schwartz P.J.* Autonomic Control of the Heart and Its Clinical Impact. A Personal Perspective // *Front. Physiol*. 2020. V. 11. P. 582.
  27. *Ruffle J.K., Hyare H., Howard M.A. et al.* The autonomic brain: Multi-dimensional generative hierarchical modelling of the autonomic connectome // *Cortex*. 2021. V. 143. P. 164.
  28. *Valenza G., Sclocco R., Duggento A. et al.* The central autonomic network at rest: Uncovering functional MRI correlates of time-varying autonomic outflow // *Neuroimage*. 2019. V. 197. P. 383.
  29. *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.
  30. *Панкова Н.Б., Архипова Е.Н., Алчинова И.Б. и др.* Сравнительный анализ методов экспресс-оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Вестник восстановительной медицины. 2011. № 6(46). С. 60.  
*Pankova N.B., Arkhipova E.N., Alchinova I.B. et al.* [Comparative analysis of methods for rapid assessment of the functional state of the cardiovascular system] // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2011. № 6(46). P. 60.
  31. *Stuckless T.J.R., Vermeulen T.D., Brown C.V. et al.* Acute intermittent hypercapnic hypoxia and sympathetic neurovascular transduction in men // *J. Physiol*. 2020. V. 598. № 3. P. 473.
  32. *Mellor A., Bakker-Dyos J., O'Hara J. et al.* Smartphone-Enabled Heart Rate Variability and Acute Mountain Sickness // *Clin. J. Sport. Med*. 2018. V. 28. № 1. P. 76.

## Typological Features of the Heart Rate Autonomic Regulation under Simulating a Rise to a Height by Using Additional Respiratory Resistance

V. O. Erkudov<sup>a</sup>, K. U. Rozumbetov<sup>b</sup>, A. P. Pugovkin<sup>a</sup>, A. T. Matchanov<sup>b</sup>, N. B. Pankova<sup>c, \*</sup>

<sup>a</sup>*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup>*Karakalpak State University named after Berdakh, Nukus, Uzbekistan*

<sup>c</sup>*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

\*E-mail: nbpankova@gmail.com

The aim of this work was to study the indicators of heart rate variability (HRV) under conditions of additional respiratory resistance (ADR), as an imitation of climbing to a height, in young men with different types of autonomic regulation. The study involved 715 young men aged 19 to 24 years. HRV parameters were assessed by the method of variational pulsometry (BioMouse). Each subject passed two tests lasting 5 min: background, and under conditions of DDS. An ETM 2.0 resistive mask was used to simulate climbing (ADS simulation), in three altitudes: 3000, 9000, 18000 feet. Each person performed only one test; the height of the lift was not reported to him. Based on the results of background testing, two groups were created: the OB

group – with balanced sympathetic and parasympathetic influences on HRV (stress index 25–100 c.u., VLF above 240 ms<sup>2</sup>), the PT group – with a moderate predominance of parasympathetic (vagal) influences (stress index below 25 c.u., VLF above 500 ms<sup>2</sup>). In the background testing, the OB group was characterized by higher values of the Bayevsky indices (IVR, VPR, PAPR), reflecting the predominance of sympathetic tone, and the PT group had higher values of the variation range of the duration of R–R intervals, RMSSD, SDNN, pNN50%, which are considered markers of increased vagal tone, and the total power of the HRV spectrum TP. Under conditions of ADR, without taking into account the height of the simulated rise, in the OB group, an increase in indicators correlated with vagal activity was revealed: the range of R–R intervals, RMSSD, SDNN, the HF range in the HRV spectrum, with a decrease in the Baevsky indices (IVR, VPR, PAPR, stress index). The increase in spectral measures of HRV associated with sympathetic activity (LF%) and TP reached the level of statistical significance only when simulating an ascent to an altitude of 18000 feet. In the PT group, the changes were oppositely directed: a decrease in correlates of vagal activity and an increase in sympathetic tone, regardless of the height of the lift. However, in both groups, the range of R–R intervals increased the most at 9000 feet, which is critical for the development of mountain sickness. Differences in the autonomic regulation of the cardiovascular system in young men determine the direction and severity of shifts in HRV indicators when simulating a rise to a height. In the OB group under conditions of ADR, when simulating a rise to insignificant heights, the indicators associated with vagal activity increase, with an increase in the height of the rise, an increase in parameters reflecting the sympathetic tone joins them. In the PT group, an expected increase in sympathetic tone was found at all altitudes.

*Keywords:* heart rate variability, autonomic regulation of heart rate, additional respiratory resistance.

УДК 572.087+57.089.2

## АНАЛИЗ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИРОВОЙ И БЕЗЖИРОВОЙ МАССЫ ТЕЛА, ПОЛУЧЕННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ В ГРУППЕ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

© 2023 г. Э. А. Бондарева<sup>1, \*</sup>, О. И. Парфентьева<sup>1, 2</sup>, А. А. Васильева<sup>1, 2</sup>, Н. А. Кулемин<sup>1</sup>, Е. В. Попова<sup>3</sup>, А. Н. Гаджихмедова<sup>1, 4</sup>, О. Н. Ковалева<sup>4</sup>, Н. Н. Хромов-Борисов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Горно-Алтайский государственный университет, Горно-Алтайск, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: Bondareva.E@gmail.com

Поступила в редакцию 05.12.2022 г.

После доработки 06.03.2023 г.

Принята к публикации 07.03.2023 г.

Проведен анализ воспроизводимости оценок абсолютных значений жировой (ЖМ) и безжировой массы (БЖМ) тела, а также доли ЖМ (%ЖМ), полученных с применением двух различных косвенных методов: биоимпедансометрии и ультразвукового сканирования в группе молодых взрослых. Для оценки воспроизводимости результатов определения состава тела, получаемых с применением биоимпедансного анализатора АВС-02 “Медасс” и ультразвукового сканера *BodyMetrix™* были проведены повторные измерения каждым прибором в группе взрослых мужчин и женщин. Проведенный анализ свидетельствует о надежности получаемых оценок как на групповом, так и на индивидуальном уровнях и высокой воспроизводимости для методов ультразвукового исследования и биоимпедансного анализа, реализованных в данных приборах. Были выявлены сильные статистически значимые положительные корреляционные связи между оценками состава тела, полученными с применением АВС-02 “Медасс” и *BodyMetrix™*, а также между повторными измерениями каждым из приборов. Проведенный анализ для приборов АВС-02 “Медасс” и *BodyMetrix™* свидетельствует о хорошей воспроизводимости результатов измерения ЖМ и БЖМ у молодых мужчин и женщин. Особенно хорошо воспроизводятся результаты измерения БЖМ.

**Ключевые слова:** состав тела, жировая масса, безжировая масса, ультразвук, биоимпедансометрия, воспроизводимость, повторные измерения.

**DOI:** 10.31857/S0131164622601002, **EDN:** XBHLIW

Количественное определение компонентов массы тела необходимо в рутинной практике врачей, специалистов в сфере физической культуры и спорта, антропологов [1]. Для решения данной задачи используются различные методы определения состава тела, значительно различающиеся по степени безопасности, точности, стоимости и ограничениям. В качестве эталонных методов (“золотой стандарт”) признаны воздушнозаместительная плетизмография, методы компьютерной томографии, двухэнергетическая рентгенов-

ская абсорбциометрия. Однако, несмотря на меньшую точность, косвенные методы – биоимпедансный анализ (БИА), калиперометрия, ультразвуковое сканирование – получили значительно более широкое распространение в связи с быстротой и низкой стоимостью процедур, отсутствием потенциально вредных воздействий на организм, мобильностью, применимостью в широком возрастном диапазоне [1]. На территории РФ и в мире повсеместное распространение получил метод биоимпедансометрии. Для населе-

ния Российской Федерации собраны обширные популяционные данные о составе тела населения с применением отечественного оборудования для импедансного анализа (АВС “Медасс”, НТЦ Медасс, Россия), которым оснащены не только профильные институты, но и сеть государственных центров здоровья [2].

Наличие металлических имплантов, кардиостимулятора, прием некоторых медикаментов являются противопоказаниями к проведению БИА, а ультразвукового исследования (УЗИ) свободно от допущений и ограничений БИА. Ультразвук используется для количественного определения состава тела с середины 20 в. [3]. В отличие от калиперометрии УЗИ-сканер фиксирует толщину кожно-жировых складок в несдавленном состоянии. Тем самым он точнее определяет границу подкожной жировой клетчатки и скелетной мышцы, нивелирует влияние индивидуальных особенностей обследуемых, и в целом повышает точность и надежность оценок [3]. Популярным оборудованием для ультразвукового сканирования с целью определения состава тела является *BodyMetrix™* (IntelaMetrix, США). Данный прибор использует амплитудный режим (А-режим), поставляется с программным обеспечением для автоматического сбора исходных данных и расчета ЖМ и БЖМ на основе одиннадцати различных уравнений [4]. На территории РФ *BodyMetrix™* применяется недавно [5].

Остается, однако, открытым вопрос о надежности получаемых оценок на групповом и индивидуальном уровне, в частности о воспроизводимости получаемых значений компонентов состава тела, используемых далее для диагностических целей [6, 7]. В частности, данные об оценке точности и воспроизводимости измерений, выполненных для анализаторов водных секторов тела “Медасс” в научной литературе, отсутствуют. Только в одном исследовании проведена оценка согласованности данных о составе тела, получаемых с применением АВС-01 “Медасс” и оборудования японского производителя [8].

В связи с этим целью исследования явился анализ воспроизводимости оценок абсолютных значений ЖМ и БЖМ, а также доли ЖМ, полученных с применением российского оборудования для биоимпедансометрии (АВС-02 “Медасс”) и ультразвукового сканера *BodyMetrix™* (IntelaMetrix, США) в группе молодых (18–44 года по классификации ВОЗ) мужчин и женщин.

## МЕТОДИКА

*Общая характеристика выборки.* На базе НИИ и Музея антропологии МГУ им. М.В. Ломоносова в 2020–2021 гг. было проведено одномоментное, одноцентровое, обсервационное антропо-

метрическое обследование 45 добровольцев. Из них 24 женщины в возрасте от 18 до 35 лет и 21 мужчина в возрасте от 18 до 35 лет. Программа обследования включала измерение длины тела (антропометр КАФА, Россия) и массы тела (*Seca*, Германия), обхватов талии и бедер неэластичной лентой, определение состава тела с применением ультразвукового сканера *BodyMetrix™* (IntelaMetrix, США) и биоимпедансного анализатора (АВС-02 “Медасс”, НТЦ Медасс, Россия). В ходе анкетирования были установлены этническая принадлежность обследованных и уровень физической активности (наличие спортивного звания, наличие регулярных физических нагрузок и их интенсивность). Для анализа были использованы данные о составе тела только тех испытуемых, которые на момент исследования не занимались спортом чаще трех раз в неделю и не являлись профессиональными спортсменами. Для оценки воспроизводимости результатов определения состава тела, получаемых с применением АВС-02 “Медасс” и *BodyMetrix™* были проведены повторные измерения каждым прибором. Обследование проводилось одним и тем же сотрудником в течение всего периода сбора данных. Временной промежуток между процедурами БИА и УЗИ при обследовании конкретного добровольца не превышал 15 мин. Временной промежуток между повторными измерениями на АВС-02 “Медасс” был не менее 35 мин. В начале каждого дня обследований проводили измерение активного и реактивного сопротивления на эквивалентной схеме, поставляемой производителем в комплекте с АВС-02 “Медасс”. Измеренные значения активного ( $R_c$ ) и реактивного ( $X_c$ ) сопротивлений отличались от эквивалентных менее чем на 1%. При помощи программного обеспечения АВС01-0362 были определены жировая масса (ЖМ, кг), доля жировой массы (%ЖМ) и безжировая масса (БЖМ, кг).

*Оценка состава тела с применением ультразвукового сканера *BodyMetrix™*.* В ходе процедуры сканирования (УЗИ) происходит измерение толщины подкожного жира [4], набор которого определяется выбранной исследователем формулой расчета состава тела. Контактной средой для сканера *BodyMetrix™* использовали гель для УЗИ средней вязкости “Медигель” (ООО “Гельтек-Медика”, Россия). Измерения проводили по правой стороне тела в положении обследуемого стоя. Толщину подкожного жира фиксировали в семи точках необходимых для вычисления компонентного состава тела по формулам Джексона–Поллока [9, 10], реализованным в программном обеспечении *BodyViewProFit* (IntelaMetrix, Inc., США).

*Оценка состава тела с применением биоимпедансного анализатора (АВС-02 “Медасс”).* БИА выполняли при частоте зондирующего тока 50 кГц по стандартной тетраполярной схеме “запястье –

голеностопный сустав” с использованием биоадгезивных электродов (F3001 FIAB, Италия) на правой стороне тела при положении испытуемых лежа на спине [11].

*Обоснование и описание использованных статистических методов и программ.* При проведении статистического анализа данных мы руководствовались современными международными (ICMJE) (<https://www.icmje.org/recommendations/>) и отечественными (СКЖ) ([https://scardio.ru/content/publication/Buklet\\_150\\_x\\_150\\_v3.pdf](https://scardio.ru/content/publication/Buklet_150_x_150_v3.pdf)) рекомендациями. Согласно им для всех оцениваемых показателей и параметров вычисляли доверительные интервалы (ДИ). Традиционно использовали 95%-й уровень доверия. Для большинства вычислений использовали наиболее надежные алгоритмы бутстрепа [12] и Монте-Карло (<https://www.nhm.uio.no/english/research/resources/past/>). Они намного более свободны от предположений и ограничений, присущих традиционным методам статистических описаний и сравнений. В частности, не требуется проверка согласия мерных данных с нормальным распределением. При статистических сравнениях не ограничивались вычислениями  $p$ -значений, но оценивали стандартизированный размер эффекта по Коуэну ( $d_c$ ) и бейзовы<sup>1</sup> факторы  $BF$ . Заслуживающими внимания признано считать размеры эффекта, нижняя граница 95%-х ДИ для которых превышает значение  $d_c = 1$  [13]. Бейзовы факторы в отличие от  $p$ -значений показывают, как различаются апостериорные и априорные шансы в пользу альтернативной гипотезы против нулевой гипотезы. Заслуживающими внимания в пользу альтернативной гипотезы принято считать значения  $BF_{10} > 10$  и  $BF_{01} > 10$  – в пользу нулевой гипотезы. Еще один принцип – активно применять графические методы статистического анализа, которые повышают информативность и интерпретируемость результатов статического анализа [13]. Использовали графики Гарднера-Альтмана для визуализации сравнения парных измерений, и для демонстрации их согласованности – графики Бланда-Олтмена<sup>2</sup> (<https://huuygens.science.uva.nl/BA-plotteR/>) и регрессию Пассинга-Баблока ([www.acomed-statistik.de](http://www.acomed-statistik.de)).

При анализе согласованности повторных измерений руководствовались международными стандартами (CLSI EP09-A3 и ГОСТ Р 50779.60-

2017 (ИСО 13528:2015) и “Руководством по составлению отчетов об исследованиях надежности и согласованности (GRRAS)” [14]. В частности, использовали робастный непараметрический метод – регрессию Пассинга-Баблока (CLSI) и преобразование исходных значений в стандартизированные  $z$ -индексы (ГОСТ). Стандартизация позволяет представлять в одних и тех же единицах измерения (единицах стандартного отклонения, в “сигмах”) значения величин с исходно разными единицам измерения (например, кг и %). В качестве меры согласованности использовали коэффициент конкордантной корреляции Лина (CCC – *Lin's concordance correlation coefficient*) (<https://www.jamovi.org>). Метод принято считать пригодным для исследовательской и клинической практики (надежным), когда нижняя граница 95%-го ДИ для CCC > 0.99 [15]. Эти значения рекомендуется сопоставлять с полушириной интервала согласия на графиках Бланда-Олтмана [16], выраженной в процентах от среднего. Когда она составляет менее 5% (соответствует CCC = 0.99), то согласие между повторными измерениями и воспроизводимостью результатов можно признать очень хорошими [15].

Иногда в разных программах используются различающиеся формулы и алгоритмы. Поэтому в некоторых случаях результаты вычислений, полученные в одной программе, сверяли с результатами, получаемыми в других программах. Так, например, оказалось, что в пакете JASP (<https://jasp-stats.org/>) для вычисления размера эффекта для повторных измерений использовали неверную формулу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Общая антропометрическая характеристика обследованной выборки.* Группы были сбалансированы по возрасту и практически не отличались по этому признаку: женщины 17.5 17.9 18.3 лет, и мужчины 17.6 18.6 19.9 лет. Различия между подгруппами мужчин и женщин наблюдались по массе тела (55 57 60 кг для женщин и 68 75 81 кг для мужчин) и по длине тела (164 167 170 см для женщин и 177 179 181 см для мужчин).

*Анализ воспроизводимости результатов определения ЖМ, %ЖМ и БЖМ, полученных с использованием ABC-02 “Медасс” и BodyMetrix<sup>TM</sup>.* Анализ воспроизводимости был выполнен в 45 парах для ABC-02 “Медасс” и 44 парах для BodyMetrix<sup>TM</sup>. Анализ корреляционных связей между оценками состава тела, полученными с применением ABC-02 “Медасс” и BodyMetrix<sup>TM</sup>, а также между повторными измерениями каждым из приборов выявил сильные статистически значимые положительные корреляционные связи. На рис. 1 представлены индивидуальные значения и размер эффек-

<sup>1</sup> В русском языке принята фонетическая транскрипция иностранных имен и фамилий (“как слышится, так и пишется”) [3]. Фамилия *Bayes* произносится как Бейз (/beiz/). Прослушать можно здесь: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/De-Thomas\\_Bayes.ogg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/De-Thomas_Bayes.ogg) В отечественной научной литературе нет единообразия в написании этой фамилии. В нематематических текстах – это Байес, в математических энциклопедиях – Бейес. Авторы предпочитают следовать рекомендациям лингвистов.

<sup>2</sup> Транскрипция в соответствии с принятыми в России рекомендациями, упомянутыми в сноске 1.

та для ЖМ, %ЖМ и БЖМ, полученные в повторных измерениях. Результаты анализа различий оценок компонентов состава тела, полученных в повторных измерениях представлены в табл. 1 и 2 и на рис. 1–3.

На рис. 2 представлен графический анализ согласованности повторных измерений.

Для значений ЖМ, %ЖМ и БЖМ, полученных с применением *BodyMetrix*<sup>TM</sup> можно констатировать высокий уровень воспроизводимости: разница средних значений для ЖМ и БЖМ составила 0.01 кг, и 0.01% для %ЖМ. 95% ДИ для параметров положения и размеров эффекта ЖМ, %ЖМ и БЖМ накрывают безразличное значение для разности средних ( $MD = 0$ ), что свидетельствует об отсутствии значимых различий между сериями измерений. Для значений ЖМ, %ЖМ и БЖМ, полученных с применением АВС-02 “Медасс”, получены статистически значимые различия между сериями измерений. Тем не менее, разность средних значений составила 0.09 кг для значений ЖМ и БЖМ и 0.14% для %ЖМ, что, следует признать, пренебрежимо малым различием (табл. 1 и 2).

Анализ согласованности оценок компонентов состава тела представлен на рис. 3. Видно, что регрессионные прямые совпадают или практически совпадают с линией идеальной согласованности ( $ССС = 1$ ) и ДИ достаточно узкие. Значения  $ССС$  для каждой пары измерений можно оценить как высокие ( $ССС$  от 0.95 до 0.99) и практически идеальные ( $ССС$  от 0.99 до 1) [15].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Косвенные методы определения состава тела являются удобными и недорогими аналогами эталонных методов и применяются в прикладных и фундаментальных исследованиях. В настоящем исследовании впервые приводятся результаты анализа воспроизводимости данных о составе тела, полученных при помощи ультразвукового сканера *BodyMetrix*<sup>TM</sup> (*IntelaMetrix, Inc.*, США) и российского биоимпедансного оборудования (АВС-02 “Медасс”, Медасс, Россия) в группах молодых добровольцев (21 мужчина и 24 женщины). Проведенный анализ свидетельствует о надежности получаемых оценок как на групповом, так и на индивидуальном уровнях и высокой воспроизводимости для методов УЗИ и БИА, реализованных в приборах *BodyMetrix*<sup>TM</sup> и АВС-02 “Медасс”. Ранее проведенные исследования свидетельствуют о высоком уровне воспроизводимости значений БЖМ и %ЖМ для биоимпедансных анализаторов корейского производства [17]. Коэффициенты корреляции составили 0.997 и 0.998 для %ЖМ и БЖМ соответственно [18]. Аналогично высокий уровень воспроизводимости был по-

казан для БИА китайского и немецкого производства в группе мужчин и женщин в возрасте от 20 до 60 лет [19]. По нашим данным коэффициент конкордантной корреляции Лина  $ССС = 0.95$  0.99 1.00 для *BodyMetrix*<sup>TM</sup> и 0.97 0.99 1.00 для АВС-02 “Медасс”. Таким образом, АВС-02 “Медасс” аналогичен устройствам других производителей демонстрирует высокий уровень воспроизводимости значений ЖМ, %ЖМ и БЖМ в повторных измерениях. Однако, как упоминалось выше, при повторном измерении на АВС-02 “Медасс” наблюдается систематическое смещение оценок БЖМ. Оно практически ничтожное, но статистически значимое. Вероятно, времени, которое добровольцы проводили в вертикальном положении между измерениями, было недостаточно для возвращения распределения жидкости в начальное состояние. Аналогичный результат был получен при анализе воспроизводимости БИА японского производителя: на фоне высокого уровня воспроизводимости, результаты измерений в одно и то же время, но в разные дни были более согласованными, по сравнению с двумя последовательными измерениями в один день [20].

В объединенной группе взрослых с применением *BodyMetrix*<sup>TM</sup> выявлена хорошая воспроизводимость результатов определения %ЖМ. Лучшие результаты повторных оценок данного показателя были отмечены в подгруппе мужчин [21]. Лучшая воспроизводимость результатов определения %ЖМ достигалась при использовании максимального числа анатомических точек, в которых производится измерение толщины подкожного жира [22, 23], т.е., когда расчет проводился по формулам Джексона–Поллока для семи складок. В исследовании взрослых без избыточной массы тела был показан очень высокий уровень воспроизводимости результатов определения %ЖМ для *BodyMetrix*<sup>TM</sup> [24]. Отличная воспроизводимость результатов определения состава тела ЖМ, %ЖМ и БЖМ вне зависимости от измеряющего была показана для *BodyMetrix*<sup>TM</sup> в том числе у пациентов со сниженным уровнем физической активности в послеоперационном периоде [25]. Нечувствительность результатов определения состава тела для метода ультразвукового сканирования в отличие от калиперометрии к уровню подготовки измеряющего была также показана в работе [26].

К ограничениям данного исследования можно отнести относительно невысокую численность добровольцев с недостаточной массой тела, пожилых испытуемых, а также добровольцев с избыточной массой тела и ожирением. Поскольку представленные для *BodyMetrix*<sup>TM</sup> результаты были получены с применением формул для семи жировых складок, однако программное обеспечение позволяет использовать также формулы для

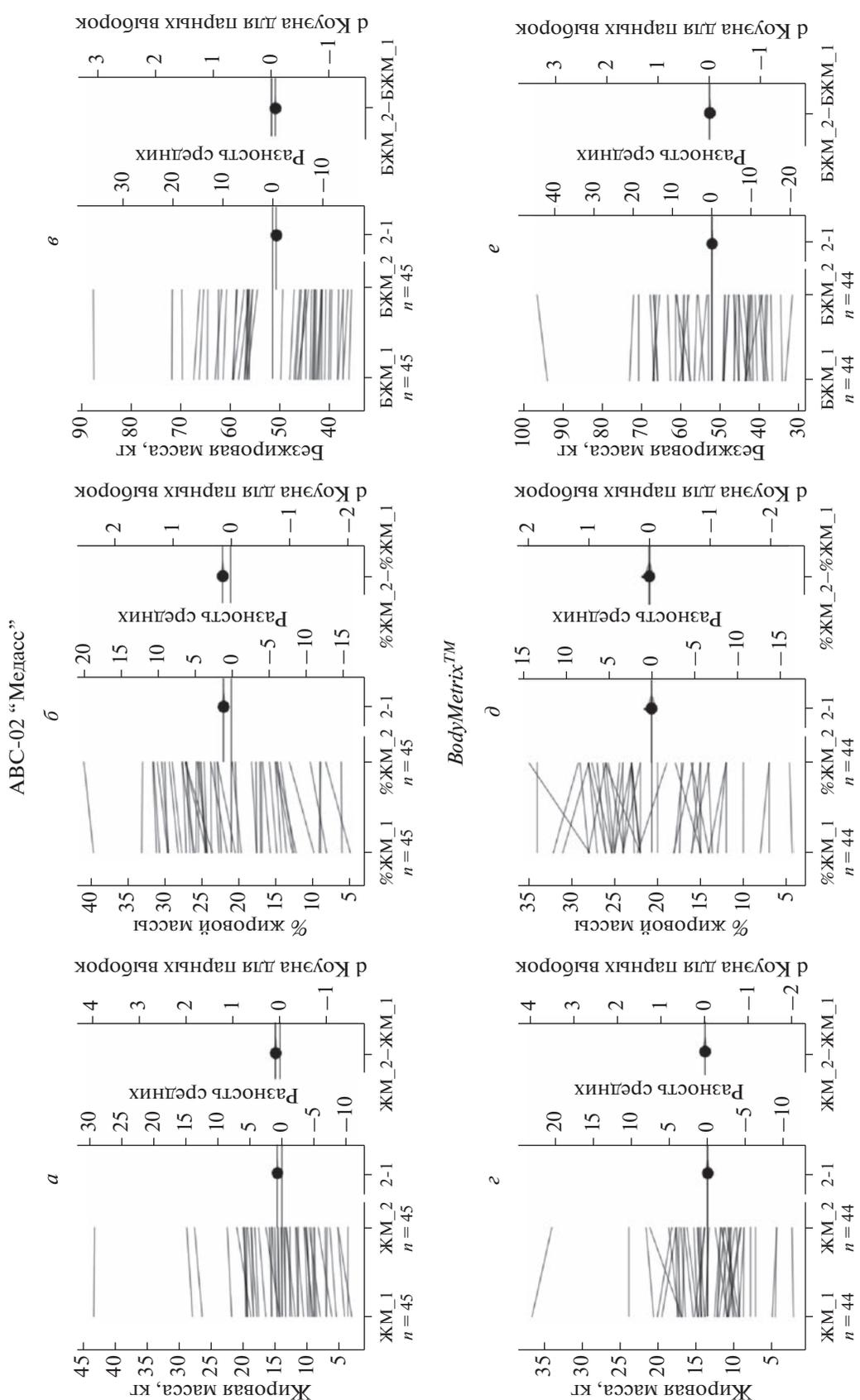


Рис. 1. Графики Гарднера-Олтмена для визуализации размера эффекта и графический анализ оценок компонентов состава тела, полученных в повторных измерениях для ABC-02 “Медасс” и BodyMetric™. а, с – ЖМ – жировая масса, кг; б, д – %ЖМ – доля ЖМ, %; в, е – БЖМ – безжировая масса, кг; 1 – первое измерение; 2 – второе измерение.

Таблица 1. Результаты статистического анализа данных, полученных с использованием биоимпедансного анализатора ABC-02 “Медасс”

Признак	Повторность	Символ	Пол		Показатели различия						
			мужчины	женщины	$MD_{M,F}$	$P_{M,F}$	$BF_{M,F}$	$MD_{1,2}$	$P_{1,2}$	$BF_{1,2}$	$ES_{TS}$
Жировая масса, кг	1	$M_1$	10 <sup>13</sup> 17	13 <sup>15</sup> 17	-3 <sup>2</sup> 6	0.53	0.35	0.5 0.7 <sup>0.9</sup>	10 <sup>-8</sup>	2 × 10 <sup>6</sup>	0.06 0.09 <sup>0.13</sup>
	2	$M_2$	10 <sup>14</sup> 18	13 <sup>15</sup> 17	-3 <sup>1</sup> 6	0.59	0.34				
		$MD_{2,1}$	0.4 1.0 <sup>1.1</sup>	0.4 0.0 <sup>0.8</sup>							
		$P_{2,1}$	3 × 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							
		$BF_{2,1}$	223	2870							
		$ES_{2,1}$	0.02 0.08 <sup>0.15</sup>	0.08 -0.13 <sup>0.20</sup>							
Доля жировой массы, %	1	$M_1$	13 <sup>16</sup> 20	23 <sup>25</sup> 27	5 <sup>9</sup> 13	10 <sup>-4</sup>	240	0.8 1.1 <sup>1.4</sup>	10 <sup>-9</sup>	3 × 10 <sup>6</sup>	0.09 0.14 <sup>0.19</sup>
	2	$M_2$	14 <sup>18</sup> 21	24 <sup>26</sup> 28	5 <sup>9</sup> 12	10 <sup>-9</sup>	3 × 10 <sup>6</sup>				
		$MD_{2,1}$	0.6 1.1 <sup>1.6</sup>	0.7 1.0 <sup>0.8</sup>							
		$P_{2,1}$	3 × 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							
		$BF_{2,1}$	153	3310							
		$ES_{2,1}$	0.07 0.15 <sup>0.23</sup>	0.12 0.19 <sup>0.30</sup>							
Безжировая масса, кг	1	$M_1$	59 <sup>62</sup> 65	41 <sup>43</sup> 44	15 <sup>19</sup> 22	10 <sup>-10</sup>	10 <sup>10</sup>	0.5 0.7 <sup>0.8</sup>	10 <sup>-8</sup>	2 × 10 <sup>6</sup>	-0.09 -0.06 <sup>-0.04</sup>
	2	$M_2$	58 <sup>61</sup> 65	41 <sup>42</sup> 43	15 <sup>19</sup> 22	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>10</sup>				
		$MD_{2,1}$	-1.1 -0.8 <sup>-0.4</sup>	0.7 1.0 <sup>0.8</sup>							
		$P_{2,1}$	3 × 10 <sup>-5</sup>	7 × 10 <sup>-6</sup>							
		$BF_{2,1}$	223	2870							
		$ES_{1,2}$	-0.18 -0.09 <sup>-0.03</sup>	-0.25 -0.17 <sup>-0.11</sup>							

Примечание:  $MD_{M,F}$  – разность средних между мужчинами и женщинами,  $MD_{1,2}$  – разность средних между повторностями 1 и 2,  $BF$  – байзов фактор в пользу альтернативной гипотезы против нулевой,  $ES_{1,2}$  – размер эффекта для повторных измерений в подгруппе мужчин и женщин,  $ES_{TS}$  – размер эффекта для объединенной выборки. Программы: PAST, ESTIMATION STATS.

Таблица 2. Результаты статистического анализа данных, полученных с использованием ультразвукового сканера *BodyMetrix™*

Признак	Повторность	Символ	Пол		Показатели различия						
			мужчины	женщины	$MD_{M,F}$	$p$	$BF_{M,F}$	$MD_{1,2}$	$p_{1,2}$	$BF_{1,2}$	$ES_{TS}$
Жировая масса, кг	1	$M_1$	9 12 15	13 15 16	-0.6 3 6	0.14	0.75	-0.4 0.0 0.4	0.96	0.16	-0.09 0.01 0.07
	2	$M_2$	9 12 15	13 15 16	-0.2 3 6	0.09	0.96				
		$MD_{2,1}$	-0.3 0.2 0.7	0.4 0.2 0.8							
		$p_{2,1}$	0.46	0.47							
Доля жировой массы, %		$BF_{2,2}$	0.29	0.27							
		$ES_{2,1}$	-0.09 -0.03 0.06	-0.08 -0.05 0.24							
	1	$M_1$	13 15 18	24 25 27	7 10 13	$10^{-8}$	$2 \times 10^6$	-0.5 0.0 0.7	0.96	0.17	-0.09 0.01 0.07
	2	$M_2$	13 15 18	24 26 27	8 11 13	$10^{-7}$	$10^6$				
Безжировая масса, кг		$MD_{2,1}$	-0.4 -0.0 -0.8	-0.7 1.0 0.4							
		$p_{2,1}$	0.50	$10^{-5}$							
		$BF_{2,1}$	0.28	0.27							
		$ES_{2,1}$	-0.14 -0.04 0.08	-0.15 0.09 0.38							
Жировая масса, кг	1	$M_1$	59 63 67	41 43 44	16 20 24	$10^{-9}$	$10^9$	-0.4 0.0 0.8	0.99	0.16	-0.02 0.01 0.05
	2	$M_2$	59 63 67	41 42 44	16 21 25	$10^{-9}$	$4 \times 10^8$				
		$MD_{1,2}$	-0.5 0.0 0.9	0.7 1.0 0.8							
		$p_{1,2}$	0.52	0.48							
Безжировая масса, кг		$BF_{1,2}$	0.28	0.27							
		$ES_{1,2}$	-0.05 0.02 0.10	-0.19 0.05 0.07							

Примечание: см. табл. 1.

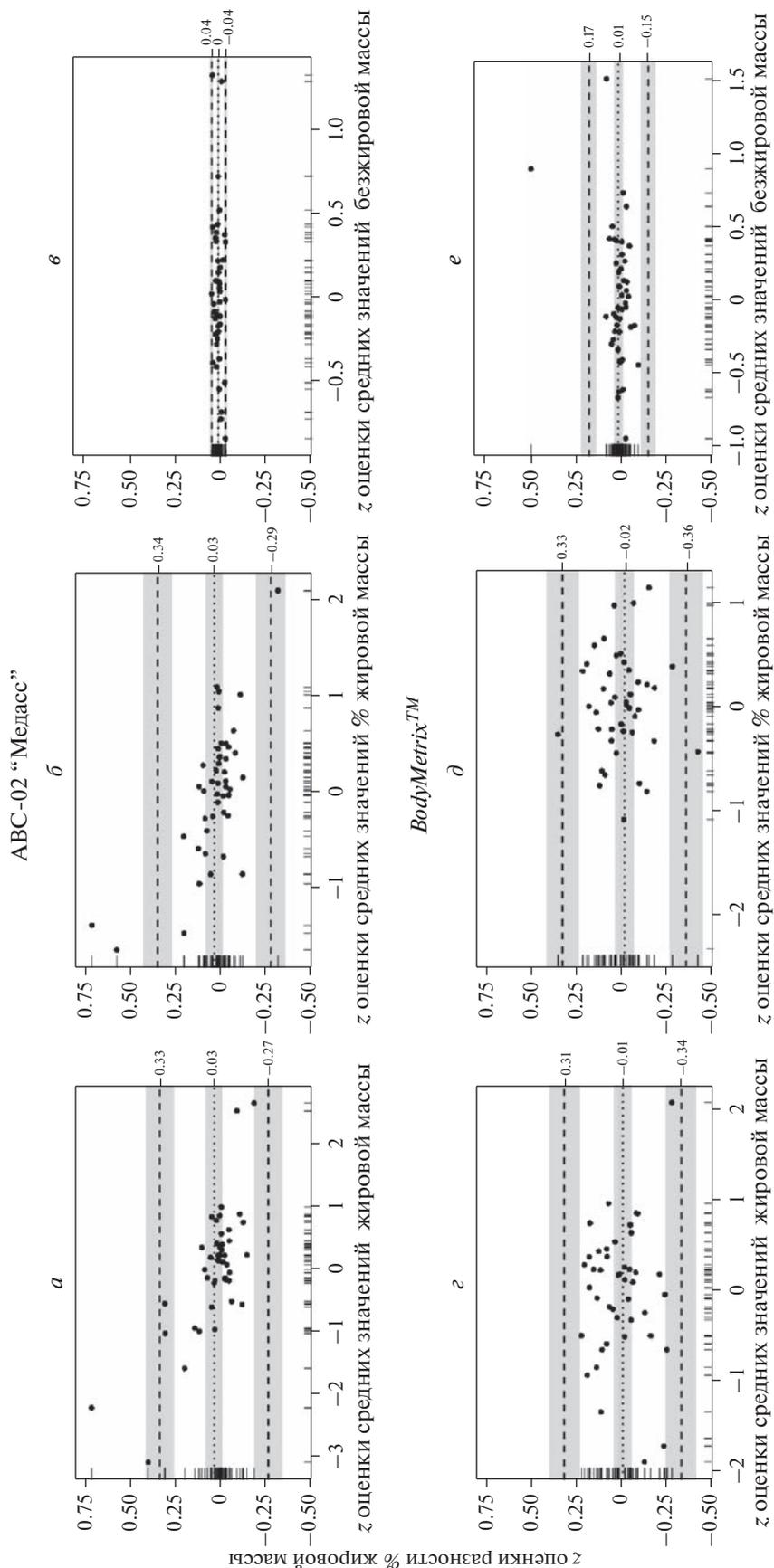
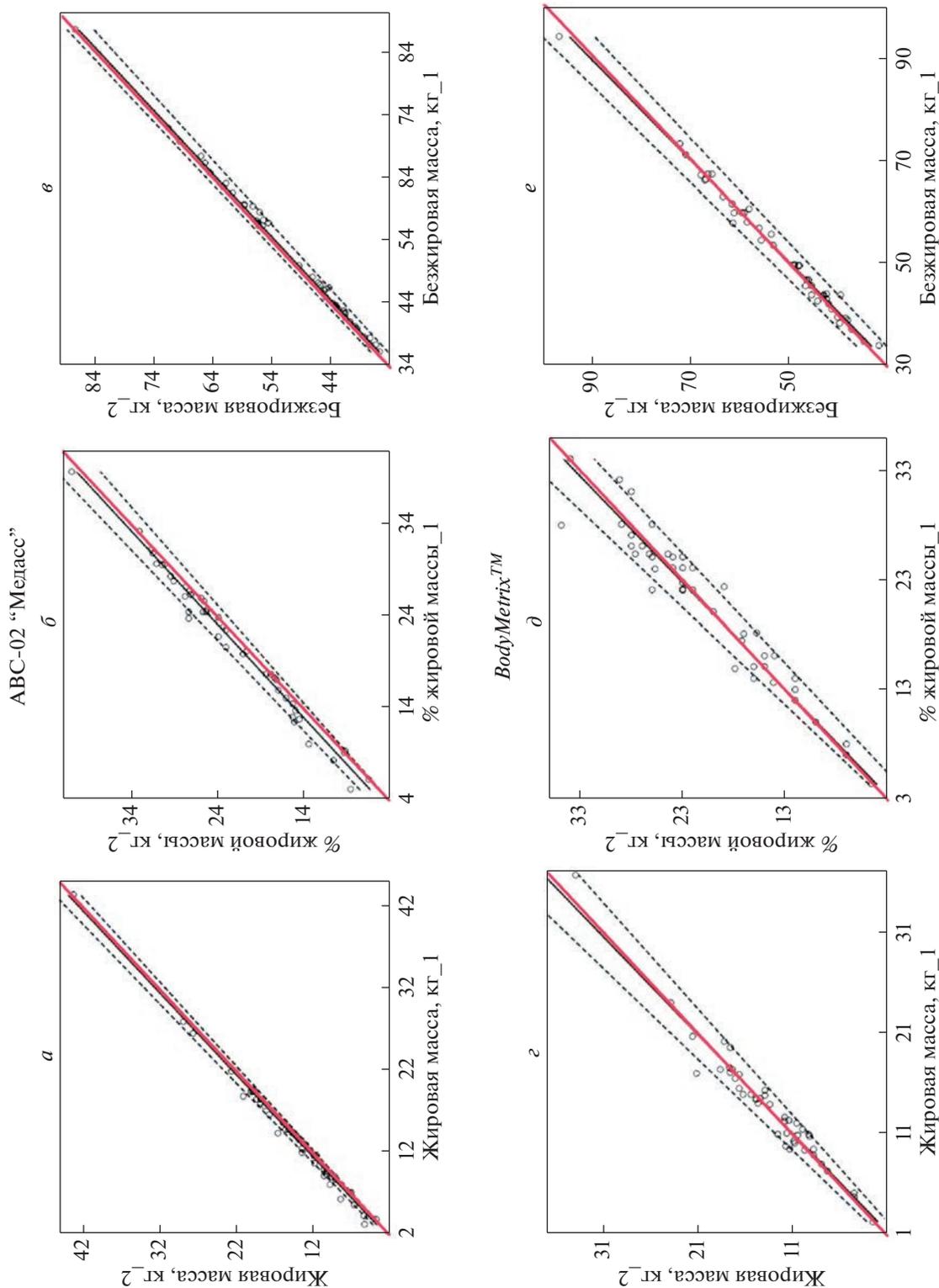


Рис. 2. Графики Бланда-Оллтмена для стандартизированных z-значений оценок компонентов состава тела, полученных в повторных измерениях для ABC-02 "Меласс" и BodyMetric™. a, z – жировая масса, кг; б, δ – доля жировой массы, %; e, e – безжировая масса, кг. Графики представлены в одном масштабе.



**Рис. 3.** Регрессионные прямые для оценок компонентов состава тела, полученных в повторных измерениях для ABC-02 "Медасс" и BodyMetric™. *a, г* – жировая масса, кг; *б, д* – доля жировой массы, %; *в, е* – безжировая масса, кг; *1* – первое измерение; *2* – второе измерение. Регрессионные прямые – черные сплошные линии, предсказательные интервалы – черные пунктирные линии, биссектрисы – линии идеальной согласованности.

меньшего количества складок, например, трех. Широкое применение методов БИА и УЗИ должно учитывать этническую специфику обследуемых, так как аналитические формулы, которые используются для расчета компонентов состава тела, разрабатываются и валидируются для определенной популяции и/или этнической группы [8]. В данном исследовании добровольцы были преимущественно русские, со средним и низким уровнем физической активности, что ограничивает обобщение полученных результатов на другие этнические группы и/или профессиональных спортсменов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы биоимпедансометрии и ультразвукового сканирования используются для количественной оценки БЖМ, ЖМ и ее доли в ежедневной практике широкого круга специалистов для решения фундаментальных и прикладных задач. Для обоснованного применения косвенных методов для постановки диагноза или мониторинга состояния пациентов необходим анализ воспроизводимости получаемых с их помощью данных. Проведен гармонизированный анализ воспроизводимости, согласованности и надежности результатов определения компонентов состава тела приборами ABC-02 “Медасс” и *BodyMetrix*<sup>TM</sup> в соответствии с современными стандартами и рекомендациями. Его этапами являются оценка стандартизированного размера эффекта с ДИ, коэффициента конкордантной корреляции Лина, анализ Блэнда-Альтмана, регрессия Пассинга-Баблока. Проведенный анализ для приборов ABC-02 “Медасс” и *BodyMetrix*<sup>TM</sup> свидетельствует о хорошей воспроизводимости результатов измерения ЖМ и БЖМ у молодых мужчин и женщин. Особенно хорошо воспроизводятся результаты измерения БЖМ.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным комитетом по биоэтике Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (№ 116-д от 08.09.2020 г.).

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

**Финансирование работы.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-75-10122 “Оценка влияния эндогенных и экзогенных факторов на развитие различных типов ожирения”.

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

**Вклад авторов в публикацию.** Э.А. Бондарева – сбор данных, анализ и написание текста; О.И. Парфентьева, А.А. Васильева, Е.В. Попова, А.Н. Гаджихмедова, О.Н. Ковалева – сбор данных, Н.А. Кулемин – сбор данных, анализ, Н.Н. Хромов-Борисов – анализ и написание текста.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Price K.L., Earthman C.P. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring // Eur. J. Clin. Nutr. 2019. V. 73. № 2. P. 187.
2. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // Российский медицинский журн. 2014. № 4. С. 4.
3. Wagner D.R. Ultrasound as a tool to assess body fat // J. Obes. 2013. V. 2013. P. 280713.
4. Bielemann R.M., Gonzalez M.C., Barbosa-Silva T.G. et al. Estimation of body fat in adults using a portable A-mode ultrasound // UNSCN Nutr. 2015. V. 32. № 4. P. 441.
5. Бондарева Э.А., Парфентьева О.И. Анализ согласованности показателей состава тела, полученных с использованием методов биоимпедансометрии и ультразвукового сканирования // Экология человека. 2021. Т. 28. № 10. С. 57.
6. Bai M., Susic D., O’Sullivan A.J., Henry A. Reproducibility of Bioelectrical Impedance Analysis in Pregnancy and the Association of Body Composition with the Risk of Gestational Diabetes: A Substudy of MUMS Cohort // J. Obes. 2020. V. 2020. P. 3128767.
7. Ballesteros-Pomar M.D., González-Arnáiz E., Pintor-de-la Maza B. et al. Bioelectrical impedance analysis as an alternative to dual-energy x-ray absorptiometry in the assessment of fat mass and appendicular lean mass in patients with obesity // Nutrition. 2022. V. 93. P. 111442.
8. Rudnev S., Burns J.S., Williams P.L. et al. Comparison of bioimpedance body composition in young adults in the Russian Children’s Study // Clin. Nutr. ESPEN. 2020. V. 35. P. 153.
9. Jackson A.S., Pollock M.L. Generalized equations for predicting body density of men // Br. J. Nutr. 1978. V. 40. № 3. P. 497.
10. Jackson A.S., Pollock M.L., Ward A. Generalized equations for predicting body density of women // Med. Sci. Sports Exerc. 1980. V. 12. № 3. P. 175.
11. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
12. Liu X.S., Potprey K.T. Bootstrap estimate of bias for intraclass correlation // J. Appl. Meas. 2020. V. 21. № 1. P. 101.

13. *Ho J., Tumkaya T., Aryal S. et al.* Moving beyond P values: data analysis with estimation graphics // *Nat. Methods.* 2019. V. 16. № 7. P. 565.
14. *Kottner J., Audigé L., Brorson S. et al.* Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed // *J. Clin. Epidemiol.* 2011. V. 64. № 1. P. 96.
15. *Martins W.P., Nastri C.O.* Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 43. № 4. P. 479.
16. *Bland J., Altman D.* Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *Lancet.* 1986. V. 1. № 8476. P. 307.
17. *Nickerson B.S., McLester C.N., McLester J.R., Kliszczewicz B.M.* Agreement Between 2 Segmental Bioimpedance Devices, BOD POD, and DXA in Obese Adults // *J. Clin. Densitom.* 2020. V. 23. № 1. P. 138.
18. *Yang S.W., Kim T.H., Choi H.M.* The reproducibility and validity verification for body composition measuring devices using bioelectrical impedance analysis in Korean adults // *J. Exerc. Rehabil.* 2018. V. 14. № 4. P. 621.
19. *Hamilton-James K., Collet T.H., Pichard C. et al.* Precision and accuracy of bioelectrical impedance analysis devices in supine versus standing position with or without retractable handle in Caucasian subjects // *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021. V. 45. P. 267.
20. *Parker H., Hunt E.T., Brazendale K. et al.* Accuracy and Precision of Opportunistic Measures of Body Composition from the Tanita DC-430U // *Child. Obes.* 2022. <https://doi.org/10.1089/chi.2022.0084>
21. *Miclos-Balica M., Muntean P., Schick F. et al.* Reliability of body composition assessment using A-mode ultrasound in a heterogeneous sample // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2021. V. 75. № 3. P. 438.
22. *Elsay A.M., Lowe A.K., Cornell A.N. et al.* Comparison of the Three-Site and Seven-Site Measurements in Female Collegiate Athletes Using BodyMetrix™ // *Int. J. Exerc. Sci.* 2021. V. 14. № 4. P. 230.
23. *Ribeiro G., de Aguiar R.A., Penteado R. et al.* A-Mode Ultrasound Reliability in Fat and Muscle Thickness Measurement // *J. Strength Cond. Res.* 2022. V. 36. № 6. P. 1610.
24. *Totosy de Zepetnek J.O., Lee J.J., Boateng T. et al.* Test-retest reliability and validity of body composition methods in adults // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2021. V. 41. № 5. P. 417.
25. *Hendrickson N., Davison J., Schiller L., Willey M.* Reliability and Validity of A-Mode Ultrasound to Quantify Body Composition // *J. Orthop. Trauma.* 2019. V. 33. № 9. P. 472.
26. *Wagner D.R., Teramoto M.* Interrater reliability of novice examiners using A-mode ultrasound and skinfolds to measure subcutaneous body fat // *PloS One.* 2020. V. 15. № 12. P. e0244019.

## Repeatability of Body Fat and Fat-Free Mass Measurements by Bioimpedance and Ultrasound Scanning Analysis in the Group of Young Adults

**E. A. Bondareva<sup>a, \*</sup>, O. I. Parfenteva<sup>a, b</sup>, A. A. Vasileva<sup>a, b</sup>, N. A. Kulemin<sup>a</sup>, E. V. Popova<sup>c</sup>,  
A. N. Gadzhiakhmedova<sup>a, d</sup>, O. N. Kovaleva<sup>d</sup>, N. N. Khromov-Borisov<sup>e</sup>**

<sup>a</sup>*Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Gorno-Altai State University, Gorno-Altai, Russia*

<sup>d</sup>*First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

<sup>e</sup>*Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia*

\*E-mail: Bondareva.E@gmail.com

Repeatability of the body fat and fat-free mass measurements obtained by two indirect methods (bioimpedance – BIA and ultrasound scanning analysis – US) was performed in the group of young adults. To evaluate repeatability, the repeated body composition measurements by the bioimpedance analyzer ABC-02 “Medas” and the ultrasound scanner BodyMetrix™ were done in the group of adult males and females. The performed study indicates accuracy of the estimates in the individuals and in the group at all as well as high repeatability of measurements obtained by BIA and US. Positive significant correlation between the body composition measurements obtained by the bioimpedance analyzer ABC-02 “Medas” and the ultrasound scanner BodyMetrix™ as well as between repeated measurements was found. The study indicates high repeatability of body fat and fat-free mass measurements obtained by the bioimpedance analyzer ABC-02 “Medas” and the ultrasound scanner BodyMetrix™ in the group of young adult males and females. Particularly, the highest repeatability was for the fat-free mass measurements.

**Keywords:** body composition, body fat, fat-free mass, ultrasound scanning, bioelectrical impedance analysis, reproducibility, repeated measurements.

УДК 612.127.2:[612.123:577.175.7]-092.9

## РОЛЬ АСПРОСИНА В РЕГУЛЯЦИИ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ И СИСТЕМЫ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

© 2023 г. В. В. Зинчук<sup>1</sup> \*, Аль-Джебур Джаафар Шати Оваид<sup>2</sup>, Н. В. Глуткина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

\*E-mail: zinchuk@grsmu.by

Поступила в редакцию 22.06.2022 г.

После доработки 18.10.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Цель данного исследования – оценить роль аспросина в регуляции механизмов транспорта кислорода кровью и системы газотрансмиттеров у мужчин с различным индексом массы тела (ИМТ). Определялись показатели липидного и углеводного обмена, а также кислородтранспортной функции крови и концентрация в ней газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода. Установлена более высокая концентрация аспросина у лиц с повышенным значением ИМТ и ожирением I степени. При повышенной концентрации аспросина отмечается снижение основных показателей оксигенации крови и рост сродства гемоглобина к кислороду. Выявлено увеличение монооксида азота и снижение сероводорода при высокой концентрации аспросина, что может иметь значение для формирования механизмов транспорта кислорода кровью.

**Ключевые слова:** аспросин, сродство гемоглобина к кислороду, газотрансмиттер, монооксид азота, сероводород, кровь.

**DOI:** 10.31857/S013116462260077X, **EDN:** MKQXNE

Висцеральная жировая ткань, возникающий адипокиновый дисбаланс сопряжены с повышенным риском развития кардиометаболических нарушений [1]. В 2016 г. С. Romere et al. [2] обнаружили новый гормон из группы адипокинов, названный аспросином, который является регулятором важнейших реакций организма на непродолжительное голодание, высвобождение глюкозы из печени и усиление аппетита. Аспросин играет существенную роль в развитии ряда метаболических расстройств, в частности, связанных с инсулинорезистентностью [3, 4]. Возможно, влияние данного гормона не только на функциональное состояние организма, но и на его кислородное обеспечение, в частности, механизмы транспорта кислорода кровью.

Предполагается участие системы газотрансмиттеров, прежде всего, монооксида азота (NO) и сероводорода (H<sub>2</sub>S), в изменении кислородсвязывающих свойств крови. Как известно, данные газотрансмиттеры вносят вклад в модификацию сродства гемоглобина к кислороду, что достигается через различные механизмы: модификацию гемопротейна, модулирование внутриэритроцитарной системы, а также опосредовано через системные механизмы формирования функцио-

нальных свойств гемоглобина [5, 6]. Физиологические уровни газотрансмиттера NO играют ключевую роль в поддержании метаболической функции жировой ткани [7]. Как известно, адипокины (пептидные гормоны, синтезируемые жировой тканью), передающие сигнал к мишеням (сосуды, мозг, печень, мышцы), сопряжены с L-аргинин-NO-зависимым сигнальным каскадом, влияющим на патогенез метаболических нарушений [8].

В связи с изложенным целью данного исследования – оценить роль аспросина в регуляции механизмов транспорта кислорода кровью и системы газотрансмиттеров у мужчин с различным индексом массы тела (ИМТ).

### МЕТОДИКА

Объектом исследования являлись лица мужского пола в возрасте 30–60 лет с различной массой тела.

ИМТ определяли по формуле  $ИМТ = P/H^2$ , где P – масса (кг); H – рост (м). Интерпретацию данного индекса осуществляли по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. На основании значений ИМТ исследуемых рас-

пределяли на 3 группы: нормальная и избыточная масса тела, ожирение I степени. Определение индекса формы тела (ИФТ) осуществляли по формуле  $ИФТ = ОТ / (ИМТ^{2/3} \times H^{1/2})$ , где ОТ – окружность талии (м) [9]. От всех участников исследования были получены образцы цельной крови, которую использовали согласно протоколу исследования. Хранение образцов осуществляли с соблюдением холодовой цепи при температуре не выше  $-40^\circ\text{C}$ . В полученных образцах плазмы крови определяли концентрацию аспросина методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы “*ELISA Kit For Asprosin*” (“*Biobase*”, Китай). Также в образцах крови определяли концентрацию холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности на биохимическом анализаторе “*Roche Diagnostics GmbH*” (Германия). Концентрацию инсулина, инсулиноподобного фактора роста I, коэнзима  $Q_{10}$  измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов (“*Biobase*”, Китай).

В венозной крови, забранной из локтевой вены, определяли парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) и углекислого газа ( $pCO_2$ ), pH, степень насыщения крови кислородом ( $SO_2$ ) на газоанализаторе “*Radiometer ABL80*”. Рассчитывали показатели кислотно-основного состояния по номограммам *Siggaard-Andersen*: реальный недостаток (избыток) буферных оснований (АВЕ), гидрокарбонат ( $HCO_3^-$ ). Оценивали сродство гемоглобина к кислороду по показателю  $p50$  ( $pO_2$  крови при 50% насыщении ее кислородом), определяемого спектрофотометрическим методом ( $p50_{\text{реал}}$ ). На основании формул *J.W. Severinghaus* [10] рассчитывали  $p50$  при стандартных pH,  $pCO_2$  и температуре ( $p50_{\text{станд}}$ ) и положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

В плазме крови определяли концентрацию газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода. Продукцию NO измеряли по концентрации нитрат/нитритов ( $NO_3^-/NO_2^-$ ) в плазме крови с помощью реактива Грисса на спектрофотометре *Solar PV1251C* при длине волны 540 нм [11]. Уровень сероводорода определяли спектрофотометрическим методом, основанном на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N,N-диметил-парафенилендиамина солянокислого в присутствии хлорного железа при длине волны 670 нм [12].

Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. С учетом этого была использована непараметрическая статистика с применением программы “*Statistica 10.0*”. Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса. Результаты

представлены как медиана (*Me*), 25-й и 75-й квартильный размах. Уровень статистической значимости принимали за  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена общая характеристика испытуемых. Согласно проведенным исследованиям были получены следующие значения ИМТ: для первой группы – 22.18 (21.57; 23.7)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , для второй и третьей групп – 27.74 (26.38; 28.71),  $p < 0.05$ , и 37.24 (31.16; 42.40),  $p < 0.05$ ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ , соответственно. Величина ИФТ для лиц с нормальной массой тела 0.087 (0.085; 0.088)  $\text{м}^{11/6} \text{кг}^{-2/3}$ , при избыточной массе тела и ожирении I степени – 0.086 (0.084; 0.089) и 0.083 (0.081; 0.087),  $p < 0.05$ ,  $\text{м}^{11/6} \text{кг}^{-2/3}$ , соответственно.

В табл. 2 представлены данные метаболического профиля исследуемых. По данным табл. 2 видно, что лица с избыточной массой тела и ожирением I степени характеризовались более высоким значением показателей углеводного обмена. Показатели липидного состава крови в группах с повышенной массой тела и ожирением I степени характеризовались более высоким их уровнем в сравнении с исследуемыми с нормальным ИМТ. Также у них были повышены концентрации инсулина и инсулиноподобного фактора роста I. Концентрация аспросина (рис. 1) в крови лиц с нормальным ИМТ составило 8.6 (8.00; 9.20)  $\text{пмоль}/\text{л}$ , а у исследуемых с избыточной массой тела этот параметр имел более высокое значение (13.23 (11.85; 15.65),  $p < 0.05$ ,  $\text{пмоль}/\text{л}$ ), как и при ожирении I степени (29.86 (28.16; 32.83),  $p < 0.05$ ,  $\text{пмоль}/\text{л}$ ). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между концентрацией аспросина и массой тела.

В нашем исследовании у лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени, у которых была повышена концентрация аспросина, наблюдалось снижение  $SO_2$  (на 6.0%,  $p < 0.05$  и 14.1%,  $p < 0.05$ , соответственно) в венозной крови (табл. 3) в сравнении с исследуемыми мужчинами с нормальным ИМТ. Также отмечалось уменьшение  $pO_2$  в данных группах на 3.9%,  $p < 0.05$  и 6.1%,  $p < 0.05$ , соответственно. Установлено увеличение показателя  $p50_{\text{реал}}$  у данных лиц до 25.9 (24.94; 28.96) ( $p < 0.05$ ) и 29.1 (25.14; 32.31) ( $p < 0.05$ ) в сравнении с исследуемыми лицами с нормальным ИМТ 24.6 (23.87; 26.7)  $\text{мм рт. ст.}$ , что характеризуется сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина к кислороду вправо (рис. 2). Увеличение  $p50$  способствует росту потока кислорода в ткани в условиях нормоксии или умеренной гипоксии. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо у исследуемых с повышенным значением ИМТ можно расценивать при сниже-

**Таблица 1.** Общая характеристика исследуемых лиц,  $n = 20$ 

Показатель	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени
Возраст, годы	49 (32; 60)	47 (33; 62) <sup>#</sup>	44 (31; 58) <sup>#</sup>
Окружность талии, см	93 (84; 99)	104 (97; 112) <sup>#</sup>	122 (101; 132) <sup>#, *</sup>
Обхват бедер, см	93 (88.5; 94.5)	104 (99.5; 108)	123.5 (119; 126.5)
Масса тела, кг	69 (65.5; 72.5)	80 (77; 85.5)	111 (98.5; 119)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22.1 (19.5; 24.8)	27.7 (25.1; 29.9) <sup>#</sup>	37.5 (31.1; 42.4) <sup>#, *</sup>
Индекс формы тела, м <sup>11/6</sup> кг <sup>-2/3</sup>	0.087 (0.085; 0.088)	0.086 (0.084; 0.089)	0.083 (0.081; 0.087) <sup>*</sup>
Частота сердечных сокращений, уд./мин	58.5 (57; 60)	65 (63; 67)	66.5 (65; 68)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120.4 (118; 123)	124.5 (121; 128) <sup>#</sup>	133 (129; 137) <sup>#</sup>
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	77 (74; 80)	83 (81; 86) <sup>#</sup>	86 (83; 89) <sup>#</sup>

*Примечание:* изменения статистически значимы по отношению к лицам с нормальной массой тела – <sup>#</sup>, \* – с избыточной массой тела.

**Таблица 2.** Основные показатели метаболического гомеостаза,  $n = 20$ 

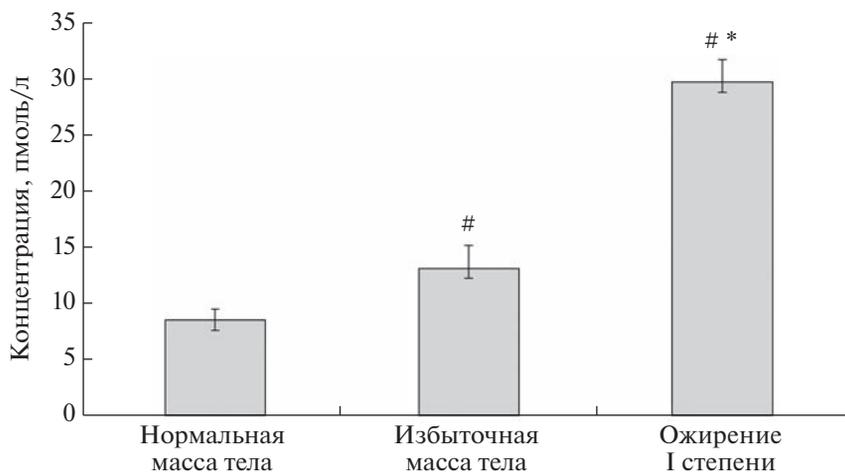
Показатель	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени
Инсулин, мкЕд/мл	6.34 (5.78; 7.17)	8.73 (7.36; 9.37) <sup>#</sup>	9.70 (8.61; 10.82) <sup>#, *</sup>
Инсулиноподобный фактор роста I, нг/мл	20.45 (19.06; 21.94)	18.99 (17.98; 19.98)	18.28 (17.31; 19.43)
Коэнзим Q <sub>10</sub> , мкмоль/л	1.94 (1.65; 2.00)	1.3 (1.14; 1.71) <sup>#</sup>	0.90 (0.83; 0.94) <sup>#, *</sup>
Холестерин, мг/дл	168 (165.00; 170.00)	177.5 (168.75; 183.00)	181.50 (171.50; 195.00) <sup>#</sup>
Триглицериды, мг/дл	99.5 (85.00; 120.00)	132.5 (123.25; 140.25) <sup>#</sup>	148.50 (139.00; 153.25) <sup>#, *</sup>
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	52.5 (46.75; 57.00)	45.5 (43.75; 48.00)	43.50 (41.75; 49.00) <sup>#</sup>
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	96 (85.00; 104.25)	98 (91.75; 110.50)	127.00 (125.00; 131.25) <sup>#, *</sup>

*Примечание:* см. табл. 1.

нии рО<sub>2</sub> в крови как механизм компенсации кислородной недостаточности, хотя в условиях окислительного стресса, когда нарушена утилизация кислорода тканями и значительная его часть используется в оксигеназных реакциях, ведущих к образованию активных форм кислорода, это может приводить к активации процессов свободно-радикального окисления [6].

Состояние системы микроциркуляции зависит как от статуса сосуда, так и от реологических свойств крови, функциональных свойств гемоглобина, что важно для обеспечения необходимого уровня метаболизма тканей [13]. Важным

фактором, влияющим на механизмы транспорта кислорода кровью, являются газотрансмиттеры монооксид азота и сероводород [14]. В этом аспекте представляет интерес определение данных газотрансмиттеров у лиц с различной концентрацией аспросина. Были получены данные об увеличении концентрации монооксида азота и снижении сероводорода в крови у лиц с избыточной массой тела при высоком уровне аспросина (рис. 2). В группе с нормальной массой тела их значение составило 23.25 (20.17; 25.52) и 12.9 (12.1; 14.29) мкмоль/л соответственно. При избыточной массе тела и при ожирении I степени кон-



**Рис. 1.** Концентрация аспросина у лиц с различным значением индекса массы тела. Изменения статистически значимы по отношению к лицам с нормальной – # ( $p < 0.05$ ) и с избыточной массой тела – \* ( $p < 0.05$ ).

центрация нитрат/нитритов возрастает до 16.39 (14.19; 18.71),  $p < 0.05$ , и 28.39 (26.16; 31.29),  $p < 0.05$ , мкмоль/л соответственно, а уровень сероводорода в данных группах снижается до 18.16 (16.95; 20),  $p < 0.05$  и 6.4 (5.52; 8.14),  $p < 0.05$ , мкмоль/л соответственно. Активация NO-ергической системы за счет экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы вносит вклад в дисбаланс регуляции углеводного обмена [7]. Эффекты газомедиаторов могут быть опосредованы их взаимодействием друг с другом, осуществляе-

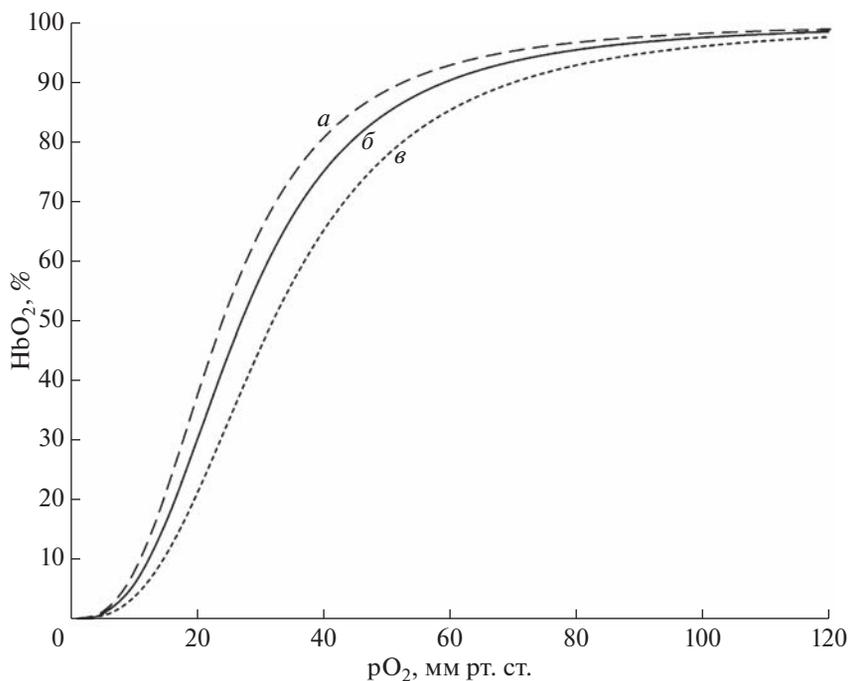
мым как на уровне регуляции ферментов синтеза, так и мишеней их действия: сероводород может ингибировать активность ферментов, синтезирующих NO, а донор NO (нитропруссид натрия), усиливать экспрессию цистатионин- $\gamma$ -лиазы и цистатионин- $\beta$ -синтазы [15].

Показана взаимосвязь одного из адипокинов, а именно лептина, с показателями транспорта кислорода кровью у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с метаболическим синдромом [16], свидетельствуя, что данный фактор может влиять

**Таблица 3.** Кислородтранспортная функция крови у лиц с различным значением индекса массы тела,  $n = 20$

Показатель	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени
$p50_{\text{реал}}$ , мм рт. ст.	24.6 (23.87; 26.7)	25.9 (24.94; 28.96) <sup>#</sup>	29.1 (25.14; 32.31) <sup>#, *</sup>
$p50_{\text{станд}}$ , мм рт. ст.	25.4 (23.79; 26.55)	26.0 (24.29; 28.25)	27.6 (24.44; 30.93) <sup>#, *</sup>
pH, ед.	7.41 (7.38; 7.42)	7.38 (7.37; 7.40)	7.37 (7.35; 7.38)
$pCO_2$ , мм рт. ст.	38.0 (37.0; 39.25)	39.5 (38.0; 41.25)	41.0 (40.75; 43.0)
$pO_2$ , мм рт. ст.	38.0 (37.0; 40.0)	36.5 (35.0; 40.0) <sup>#</sup>	35.7 (34.0; 38.6) <sup>#, *</sup>
$HCO_3^-$ , ммоль/л	26.5 (25.0; 27.0)	25 (24.0; 26.0)	23.00 (21.0; 25.25)
ABE, ммоль/л	2.0 (-1.2; 4)	0.49 (-3.7; 2.5)	-1.6 (-5.5; 2.6)
$SO_2$ , %	74.5 (71.75; 77.0)	70.0 (68.75; 73.0) <sup>#</sup>	64.0 (61.75; 70.25) <sup>#, *</sup>

Примечание: см. табл. 1.



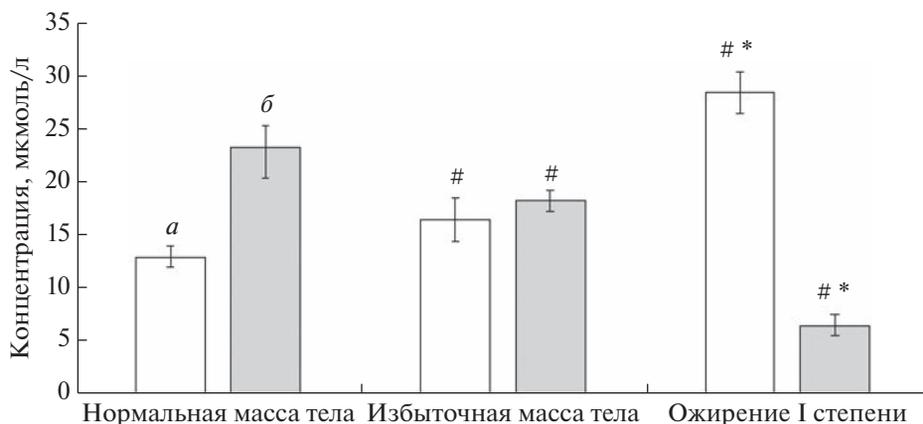
**Рис. 2.** Кривая диссоциации оксигемоглобина у лиц с нормальной (а), с избыточной массой тела (б) и с ожирением I степени (в).

По оси ординат — насыщение крови кислородом, %. По оси абсцисс — парциальное давление кислорода в венозной крови, мм рт. ст.

на кислородное обеспечение, как за счет модификации кислородтранспортной функции крови, так и через механизмы внешнего дыхания, кровообращения, L-аргинин-NO системы. Выявлено также участие H<sub>2</sub>S в регуляции переноса кислорода в эритроцитах через рост продукции 2,3-дифосфоглицерата ведущего к повышению сродства гемоглобина к кислороду [17]. Газотрансмиттеры монооксид азота и сероводород, синергически взаимодействуя друг друга, вовлечены во внутри- и межклеточную коммуникацию с высокой специфичностью во многих клетках, тканях и органах, обеспечивая через центральные и периферические механизмы регуляции процессов транспорта кислорода кровью [6]. В нашем исследовании повышенная продукция NO сопровождается снижением синтеза сероводорода. Следует отметить, что адипокины участвуют в регуляции экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Так, адипонектин, адиполин, оментин, активируя 5-АМФ протеинкиназу или протеинкиназу В, увеличивают активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез монооксида азота, а воспалительные, такие как васпин, висфатин, апеллин, ингибируют активность эндотелиальной NO-синтазы, что вызывает снижение синтеза NO и подавление его биодоступности при метаболическом синдроме, что, как правило, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и увеличению инсулиновой

резистентности [8]. Возможно влияние данного гормона аспросина на функциональное состояние организма через вклад в механизмы продуцирования газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода.

Система газотрансмиттеров оказывает модулирующее действие на кислородтранспортную функцию крови при различных условиях кислородного обеспечения, сопровождающихся развитием гипоксии [6]. Эти эффекты реализуются через различные уровни регуляции эритроцитарных и системных механизмов. При высоком сродстве гемоглобина к кислороду у лиц с генетической мутацией его структуры во время гипоксии и физической нагрузки наблюдается дисбаланс механизмов регуляции кардиореспираторной системы [18]. Пересечение на тех или иных уровнях NO- и H<sub>2</sub>S-зависимых сигнальных каскадов может приводить как к взаимному активированию, так и к ингибированию этих систем, в результате чего может быть вариативность физиологических реакций со стороны отдельных клеток, органов и систем. Выявленные в нашем исследовании изменения концентрации газотрансмиттеров у лиц с различной концентрацией аспросина, обусловленные дисбалансом синтеза различных гормонов жировой ткани (адипокинов), важны для формирования механизмов транспорта кислорода кровью. Участие гормона аспросина



**Рис. 3.** Концентрация нитрат/нитритов (а) и сероводорода (б) в плазме у лиц с различным значением индекса массы тела. Изменения статистически значимы по отношению к лицам с нормальной — # ( $p < 0.05$ ) и с избыточной массой тела — \* ( $p < 0.05$ ).

в регуляции системы газотрансмиттеров и в формировании механизмов транспорта кислорода крови открывает определенные возможности для разработки новых подходов для коррекции нарушений кислородного гомеостаза, для повышения адаптационного потенциала у лиц с метаболическими нарушениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено более высокое значение концентрации аспросина у лиц с повышенным значением ИМТ и ожирением I степени, что может влиять на функциональное состояние организма.

При повышенной концентрации аспросина отмечается снижение основных показателей оксигенации крови (парциального давления кислорода и степени оксигенации крови) и рост сродства гемоглобина к кислороду.

При высокой концентрации аспросина отмечается увеличение монооксида азота и снижение сероводорода, что может иметь значение для обеспечения процессов переноса кислорода к тканям и развития метаболических нарушений.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены регионарным биоэтическим комитетом Гродненского государственного университета им. Янки Купалы (Гродно).

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

**Финансирование работы.** Работа выполнена за счет средств ГПНИ (проект № 20210366).

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рагино Ю.И., Шербакова Л.В., Облаухова В.И. др. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения // Кардиология. 2021. Т. 6. № 4. С. 32. Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I. et al. [Blood adipokins in young people with early ischemic heart disease on the background of abdominal obesity] // Kardiologiya. 2021. V. 6. № 4. P. 32.
2. Romere C., Duerrschmid C., Bournat J. et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone // Cell. 2016. V. 165. № 3. P. 566.
3. Yuan M., Li W., Zhu Y. et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases // Front. Endocrinol. 2020. V. 11. P. 64.
4. Seyhanli E.S., Koyuncu I., Yasak I.H. et al. Asprosin and Oxidative Stress Level in COVID-19 Patients // Clin. Lab. 2022. V. 68. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2021.210423>
5. Zinchuk V., Zhadko D. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with blood oxygen transport // Nitric Oxide. 2019. V. 84. P. 45.
6. Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52. № 3. С. 41. Zinchuk V.V. [Oxygen transport functions of blood and hydrogen sulfide gas transmitter] // Progress in Physiological Science. 2021. V. 52. № 3. P. 41.
7. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А. и др. Роль NO-ергической системы в регуляции углеводного обмена и развитии сахарного диабета // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53. № 1. С. 88. Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A. et al. [The

- role of the NO-ergic system in the regulation of carbohydrate metabolism and the development of diabetes mellitus] // *Progress in Physiological Science*. 2022. V. 53. № 1. P. 88.
8. Кузнецова Л.А. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6. № 2. С. 22.  
*Kuznetsova L.A.* Metabolic syndrome: the influence of adipokines on the L-arginine-NO synthase-nitric oxide signaling pathway // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. V. 6. № 2. P. 22.
  9. Krakauer N.Y., Krakauer J.C. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 7. P. e39504.
  10. Severinghaus J.W. Blood gas calculator // *J. Appl. Physiol.* 1966. V. 21. № 5. P. 1108.
  11. Bryan N.S., Grisham M.B. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. V. 43. № 5. P. 645.
  12. Norris E.J., Culbertson C.R., Narasimhan S., Clemens M.G. The Liver as a Central Regulator of Hydrogen Sulfide // *Shock*. 2011. V. 36. № 3. P. 242.
  13. Голубева М.Г. Стрессогенные нарушения эритроцитов и их коррекция с помощью регуляторных пептидов // *Успехи физиологических наук*. 2018. Т. 49. № 1. С. 3.  
*Golubeva M.G.* [Stressogenic disorders of erythrocytes and their correction with help regulatory peptides] // *Progress in Physiological Science*. 2018. V. 49. № 1. P. 3.
  14. Зинчук В.В., Полуян И.А., Глуткин С.В. Эффект мелатонина на кислородтранспортную функцию крови, газотрансмиттеры и прооксидантно-антиоксидантный баланс при физической нагрузке // *Физиология человека*. 2019. Т. 45. № 6. С. 124.  
*Zinchuk V.V., Poluyan I.A., Hlutkin S.V.* Effects of melatonin on the oxygen transport in blood, gas transmitters, and prooxidant-antioxidant balance in the exercise // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 6. P. 693.
  15. Тихомирова И.А., Петроченко Е.П., Петроченко А.С. Сероводород как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021. Т. 20. № 1. С. 5.  
*Tikhomirova I.A., Petrochenko E.P., Petrochenko A.S.* [Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the cardiovascular system] // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2021. V. 20. № 1. P. 5.
  16. Пырочкин В.М., Глуткина Н.В. Механизмы транспорта кислорода и свободнорадикального окисления липидов при инфаркте миокарда в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа. М.: Новое знание, 2014. 136 с.  
*Pyrochkin V.M., Glutkina N.V.* [Mechanisms of oxygen transport and free radical lipid oxidation in myocardial infarction in combination with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus]. М.: New Knowledge, 2014. 136 p.
  17. Wang G., Huang Y., Zhang N. et al. Hydrogen Sulfide Is a Regulator of Hemoglobin Oxygen-Carrying Capacity via Controlling 2,3-BPG Production in Erythrocytes // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. V. 2021. P. 8877691.
  18. Webb K.L., Dominelli P.B., Baker S.E. et al. Influence of High Hemoglobin-Oxygen Affinity on Humans During Hypoxia // *Front. Physiol.* 2022. V. 12. P. 763933.

## The Role of Asprosin in the Regulation and Mechanisms of Oxygen Transport in the Blood and the Gas Transmitter System in Men with Different Body Mass Index

V. V. Zinchuk<sup>a, \*</sup>, Al-Jebur Jaafar Shati Owaid<sup>b</sup>, N. V. Glutkina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>b</sup>State University of Grodno Yanka Kupala, Grodno, Belarus

\*E-mail: zinchuk@grsmu.by

The purpose of this study the role of asprosin in the regulation and mechanisms of oxygen transport in the blood and the gas transmitter system in men with different body mass index. The indicators of lipid and carbohydrate metabolism, as well as the oxygen transport function of the blood and the concentration of gas-transmitters nitrogen monoxide and hydrogen sulfide in it, were determined. A higher concentration of asprosin was found in individuals with an increased body mass index and grade I obesity. With an increased content of asprosin, there is a decrease in the main indicators of blood oxygenation and an increase in the affinity of hemoglobin for oxygen. An increase in the concentration of nitrogen monoxide and a decrease in hydrogen sulfide were revealed at a high content of asprosin, which may be important for the formation of the mechanisms of oxygen transport in the blood.

**Keywords:** asprosin, hemoglobin affinity for oxygen, gas transmitter, nitrogen monoxide, hydrogen sulfide, blood.

УДК 612.843.74+617.75

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИЛЛЮЗИИ “МЕРЦАЮЩЕЙ РЕШЕТКИ” У ПАЦИЕНТОВ С АМБЛИОПИЕЙ

© 2023 г. С. И. Рычкова<sup>1, 2, \*</sup>, Р. И. Сандимиров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт проблем передачи информации  
имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования  
ФГБУ “Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр  
имени А.И. Бурназяна” ФМБА РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

\*E-mail: lana.rych@mail.ru

Поступила в редакцию 11.10.2022 г.

После доработки 19.02.2023 г.

Принята к публикации 07.03.2023 г.

Данная работа посвящена исследованию проявлений иллюзии “мерцающей решетки” у пациентов с амблиопией. Наблюдали 133 школьника с двусторонней рефракционной амблиопией и 146 школьника контрольной группы без офтальмопатологии. В работе использовали собственные тестовые изображения, разработанные на основе классических изображений, вызывающих иллюзию “мерцающей решетки”. Показано, что феномен “иллюзорного исчезновения” более выражен, а показатели силы иллюзии “мерцающей решетки” значительно ниже у детей с амблиопией по сравнению с детьми без офтальмопатологии. При повороте тестовых изображений на 45° наблюдается усиление “иллюзорного исчезновения” как у детей с амблиопией, так и у детей контрольной группы. Выявленность иллюзии “мерцающей решетки” у детей с амблиопией достоверно ниже, чем у детей без офтальмопатологии.

**Ключевые слова:** иллюзия “мерцающей решетки”, иллюзия исчезновения, амблиопия.

**DOI:** 10.31857/S0131164623700273, **EDN:** XAXGMM

Несмотря на многолетние исследования и многочисленные публикации в области зрительных иллюзий, их изучение продолжает оставаться одним из актуальных направлений физиологии зрения, особенно учитывая активное развитие технологий виртуальной реальности [1–4]. При этом нужно учитывать, что многие зрительные иллюзии возникают в результате действия нескольких факторов на разных этапах анализа зрительной информации. Среди таких факторов выделяют особенности оптической системы глаза, характер связей и взаимоотношений между нейронными структурами сетчатки и зрительной коры, состояние бинокулярных зрительных функций [1–3].

Иллюзия “мерцающей решетки” (“иллюзия фосфенов”) является на сегодняшний день недостаточно изученным зрительным феноменом. Классическим изображением, вызывающим ее, является “решетка Германа”, состоящая из нескольких черных квадратов, разделенных перпендикулярными друг другу белыми линиями [5]. Рассматривая такое изображение и перемещая по нему взгляд, наблюдатель воспринимает в пересечениях белых линий появляющиеся и “гасну-

щие” иллюзорные темные пятна (фосфены), преимущественно на периферии (вне зоны центральной фиксации). Позже исследователями были созданы другие варианты “решетки Германа” – “решетка Бергена” (“размытая решетка”) и “мерцающая решетка” (рис. 1) [6–9].

В нашем предыдущем исследовании проявления иллюзии “мерцающей решетки” у детей школьного возраста с частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН) мы использовали собственную модификацию изображения. Вызывающего иллюзию “мерцающей решетки”, главным отличием которой от классического изображения было наличие белых дисков в пересечениях светлых линий, диаметр которых увеличивался от 1.5 мм в первом тестовом изображении до 5 мм в последнем (шестом) тестовом изображении. Кроме того, детям предъявляли повернутые на 45° варианты наших тестовых изображений. В результате исследования было показано, что у детей с ЧАЗН по сравнению с детьми контрольной группы без офтальмопатологии наблюдается “сдвиг” максимальной выраженности иллюзии “мерцающей решетки” в сторону максимальной величины диаметров дисков (ДД) в предъявляемых тестовых

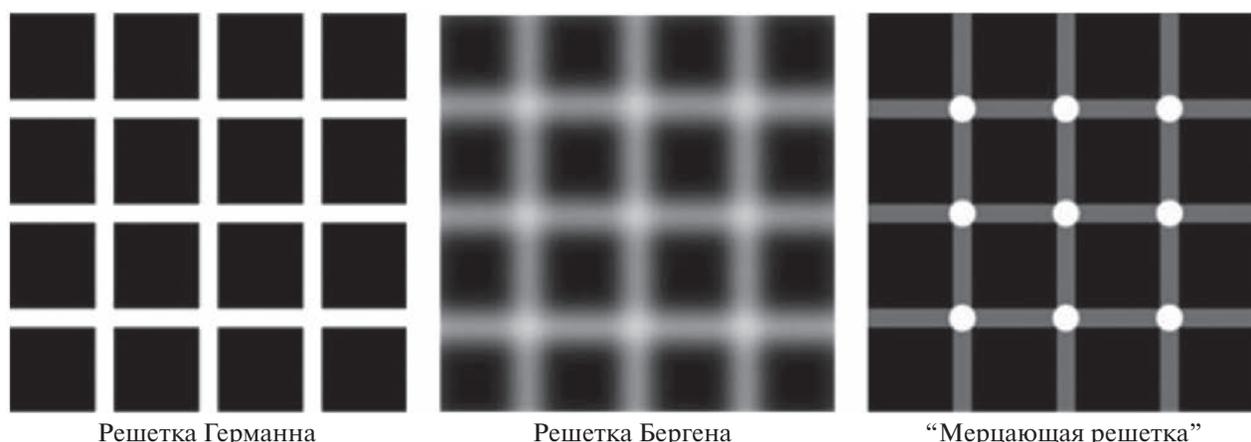


Рис. 1. Классические тестовые изображения, вызывающие иллюзию “мерцающей решетки”.

вых изображениях. Можно предположить, что это, может быть, связано с большей величиной рецептивных полей сетчатки у этих пациентов с ЧАЗН, что, вероятно, обусловлено, деструктивными изменениями на уровне ганглиозных клеток сетчатки [10].

Учитывая полученные ранее результаты, мы посвятили следующий этап работы исследованию проявлений иллюзии “мерцающей решетки” у детей с нормальным состоянием глазного дна, но с наличием процессов торможения обработки зрительной информации на уровне центрального отдела зрительного анализатора.

Цель работы – изучение проявлений иллюзии “мерцающей решетки” у школьников с амблиопией.

### МЕТОДИКА

Наблюдали 133 детей с двусторонней рефракционной амблиопией и 146 детей без офтальмопатологии составляли контрольную группу. В табл. 1 представлены клинические характеристики исследуемых групп.

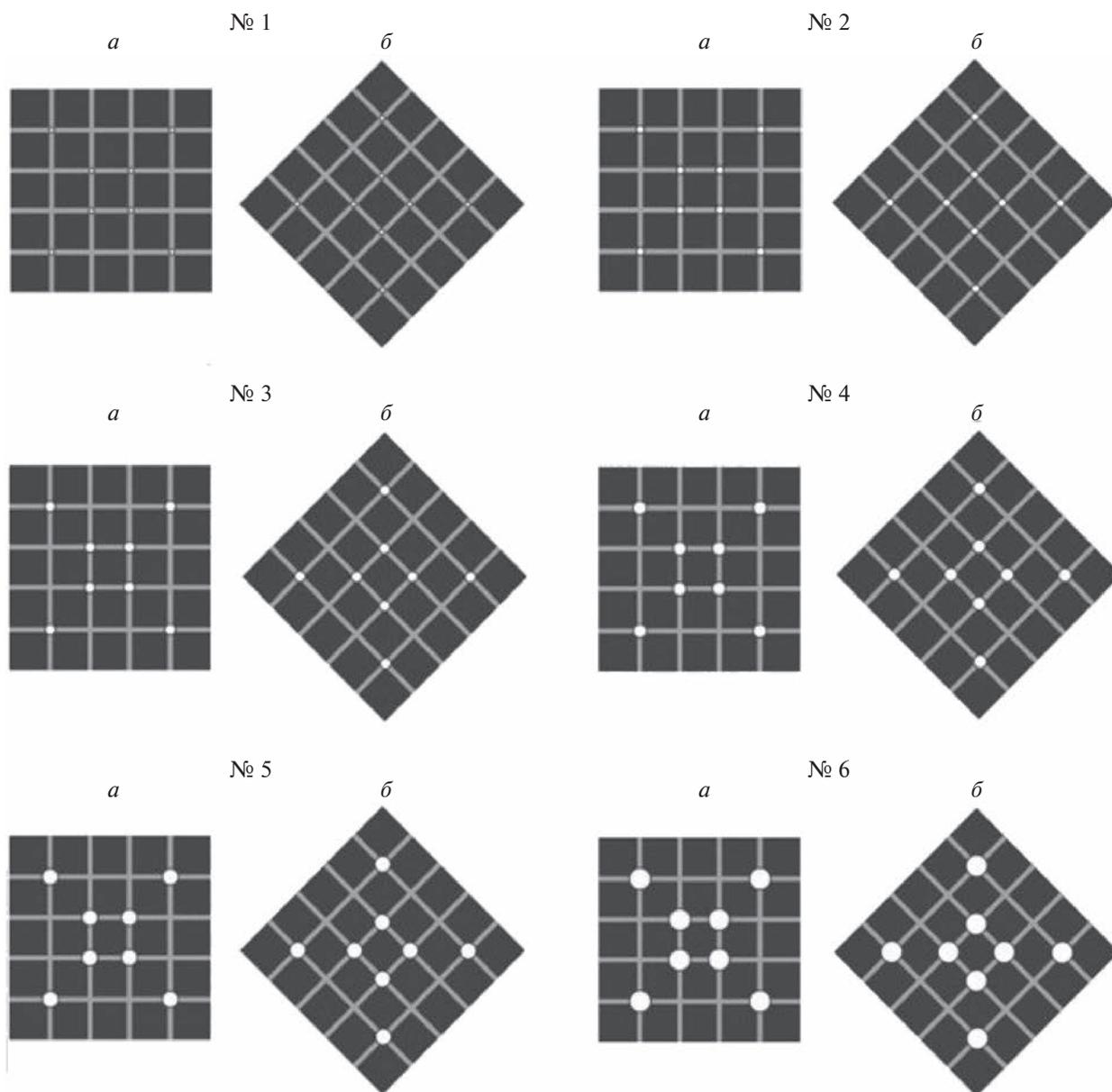
Изучение проявлений иллюзии “мерцающей решетки” у детей с амблиопией и детей контрольной

группы проводили согласно методике, используемой в предыдущем исследовании данной иллюзии у детей с ЧАЗН. Разработанные нами модификации классического тестового изображения, вызывающего иллюзию “мерцающей решетки” – черные квадраты, размером  $5 \times 5$  см, с серыми перпендикулярными друг другу полосами шириной 1.5 мм, предъявляемые на экране монитора с расстояния 70 см от глаз. В местах пересечения серых полос находились белые диски – четыре диска в центральной зоне каждого черного квадрата и четыре на его периферии. Кроме того, в исследовании использовали варианты тех же тестовых изображений повернутые на  $45^\circ$ . Размер черных квадратов и ширина серых полос (ШП) во всех тестовых изображениях были одинаковыми, а ДД от первого тестового изображения к последнему увеличивался и составлял: в фигурах 1а и 1б – 1.5 мм; в фигурах 2а и 2б – 2 мм; в фигурах 3а и 3б – 2.5 мм; в фигурах 4а и 4б – 3 мм; в фигурах 5а и 5б – 4 мм и в фигурах 6а и 6б – 5 мм (рис. 2).

Учитывая отсутствие достоверной разницы ( $p > 0.05$ ) в остроте зрения лучше видящего и хуже видящего глаза у детей обеих групп, эксперимент проводили у всех детей в бинокулярных условиях наблюдения (оба глаза открыты). В процессе исследова-

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп детей: группы с амблиопией и группы контроля

Характеристики исследуемых групп детей		Группы пациентов	
		дети с амблиопией ( $n = 133$ )	дети контрольной группы ( $n = 146$ )
Возраст $M \pm m$ , годы		$11.45 \pm 0.3$	$9.83 \pm 0.3$
Количество в группе мальчиков/девочек, %		51.9/48.1	54.8/45.2
Острота зрения лучше видящего глаза, усл. ед.		$0.71 \pm 0.05$	$1.1 \pm 0.01$
Острота зрения хуже видящего глаза, усл. ед.		$0.69 \pm 0.02$	$1.0 \pm 0.005$
Количество детей с разными видами рефракции (абсолютное число, %)	Эмметропической	–	146 (100%)
	Гиперметропической	55 (41.3%)	–
	Миопической	59 (44.5%)	–
	Смешанным астигматизмом	19 (14.2%)	–



**Рис. 2.** Тестовые изображения, разработанные для исследования проявлений иллюзии “мерцающей решетки”. Представлено шесть тестовых изображений в классических вариантах (фигуры № 1–6, *а*) и варианты тех же тестовых изображений, повернутые на  $45^\circ$  (фигуры № 1–6, *б*). Фигуры содержат диски разных диаметров (ДД) и отношение диаметра диска к ширине пересекающихся серых полос (ДД/ШП) составляет: 1.0 для фигуры № 1; 1.3 для фигуры № 2; 1.7 для фигуры № 3; 2.0 для фигуры № 4; 2.7 для фигуры № 5; 3.3 для фигуры № 6.

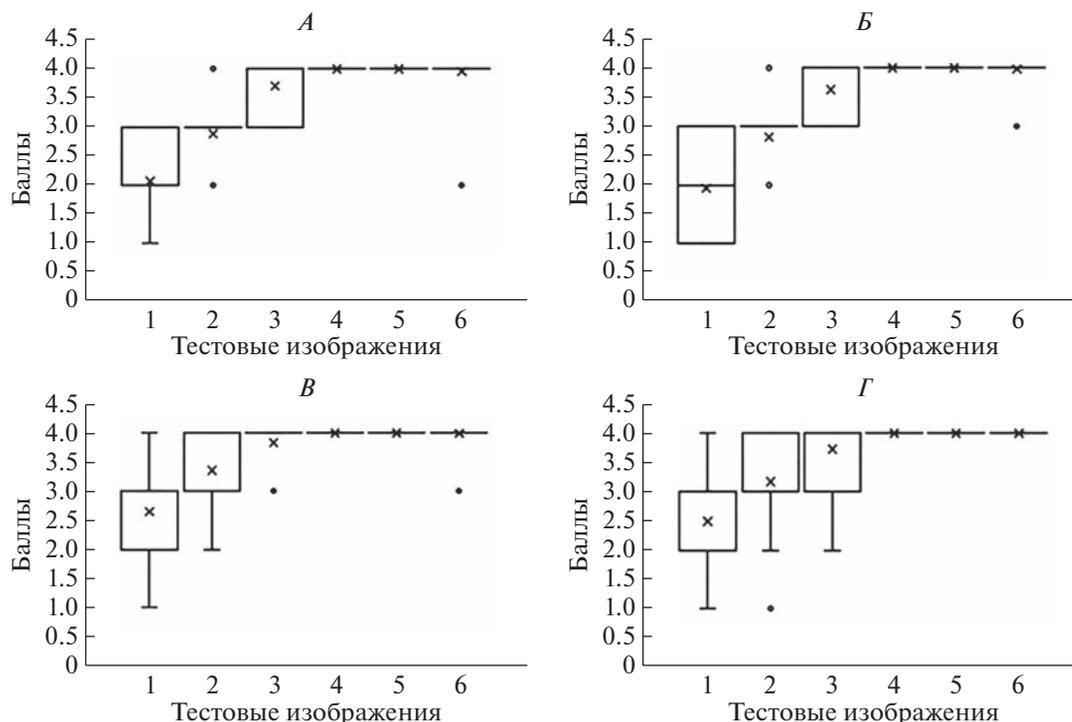
дования ребенка просили рассматривать предъявляемое на экране тестовое изображение, плавно перемещая взгляд по его поверхности и рассказывать о своих зрительных впечатлениях. Тестовые изображения с дисками разной величины меняли в случайном порядке.

Разработанный нами способ исследования иллюзии “мерцающей решетки” позволял проводить не только качественную, но и количественную оценку ее выраженности.

При обследовании оценивали следующие параметры:

1) Видимость (заметность) дисков в местах пересечения светлых линий. При этом оценивали результаты в баллах по следующей шкале: диски не видны совсем – 0 баллов, видно одновременно меньше четырех дисков – 1 балл, видны четыре (обычно центральные) диска – 2 балла, видно одновременно большинство дисков – 3 балла, видны одновременно все диски – 4 балла.

2) Выраженность иллюзии, характеризуемая возникновением темных пятнышек (фосфенов) и яркостью их мерцания в центре дисков. Оценивали результат также в баллах: 0 баллов – фосфенов



**Рис. 3.** Одновременная видимость дисков в местах пересечений светлых линий.

*A* – для стандартной ориентации тестовых изображений у детей с амблиопией, *Б* – для тестовых изображений, повернутых на  $45^\circ$ , у детей с амблиопией; *В* – для стандартной ориентации тестовых изображений у детей контрольной группы; *Г* – для тестовых изображений, повернутых на  $45^\circ$ , у детей контрольной группы.

нет, 1 балл – фосфены заметны только в 1–2 периферических дисках, 2 балла – фосфен во всех периферических дисках, 3 балла – фосфены заметны во всех периферических и 1–2 центральных дисках, 4 балла – фосфены наблюдаются во всех дисках, но бледные, 5 баллов – яркие фосфены во всех дисках.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

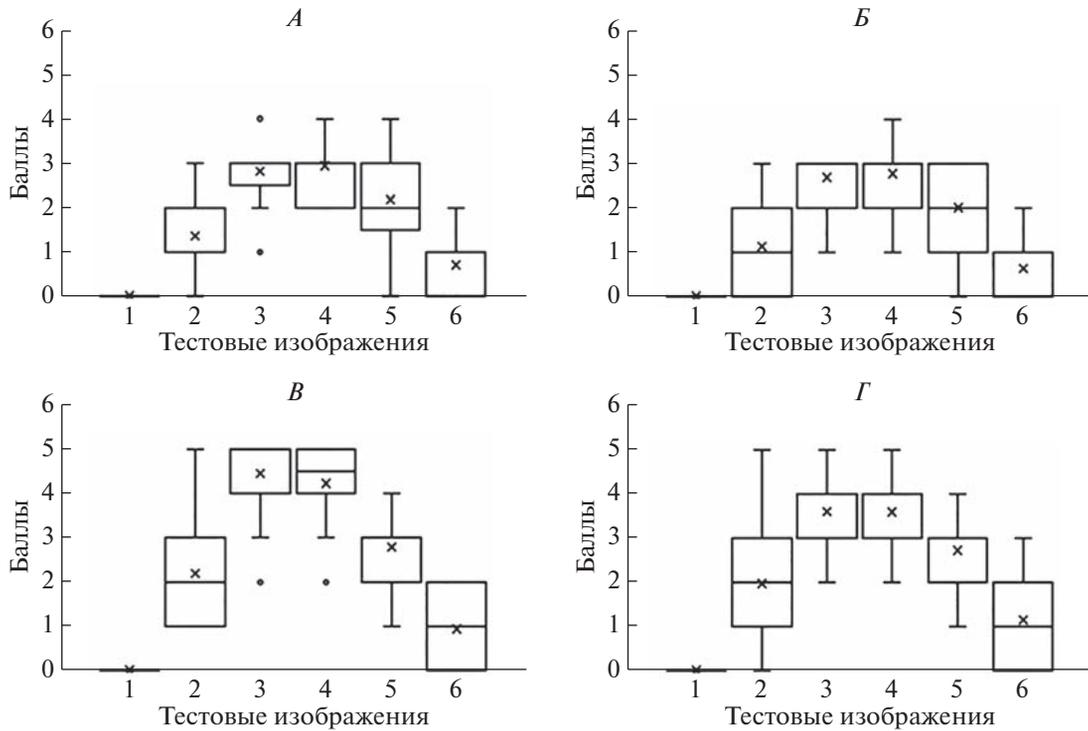
Результаты исследования видимости дисков, полученные при предъявлении тестовых изображений в стандартном положении (в виде “квадратов”) и повернутом на  $45^\circ$  (в виде “ромбов”), представлены на диаграммах (рис. 3).

Анализируя представленные данные нужно отметить, что в тестовых изображениях с наименьшим используемым ДД – 1.5 мм (ДД/ШП = 1), их видимость была минимальной в обеих группах детей (было заметно одновременно не более четырех центральных дисков). Наблюдаемое явление, по мнению авторов настоящей статьи, может характеризовать феномен исчезновения восприятия периферических (нефиксируемых взглядом) дисков. В тестовых изображениях с дисками большей величины их одновременная видимость улучшалась в обеих группах детей. Сравнение результатов видимости дисков у детей с амблиопией и в контрольной группе демонстрирует достоверно более низкие показатели при амблиопии для

тестовых изображений № 1–2 ( $p < 0.001$  по критерию Манна-Уитни). Возможным объяснением этого может быть влияние процессов торможения анализа поступающей информации в центральном отделе зрительного анализатора. Для тестовых изображений № 3–6 результаты были сопоставимы.

При использовании вариантов тестовых изображений, повернутых на  $45^\circ$  (в виде “ромбов”), одновременная видимость дисков также достоверно улучшалась по мере увеличения ДД как у детей контрольной группы, так и у амблиопов. Сравнивая оценки видимости дисков в тестовых изображениях в виде “квадратов” и “ромбов” в контрольной группе детей наблюдали достоверное (по критерию Вилкоксона) ухудшение видимости дисков в повернутых изображениях № 1 ( $z = -2.65$  *df* 145,  $p = 0.008$ ), № 2 ( $z = -4.84$  *df* 145,  $p < 0.001$ ), № 3 ( $z = -3.42$  *df* 145,  $p = 0.001$ ). В группе амблиопов видимость дисков в “ромбах” также была достоверно ниже по критерию Вилкоксона, чем в “квадратах” тестовых изображений № 2 ( $z = -3.0$  *df* 132,  $p = 0.003$ ), и № 3 ( $z = -3.32$  *df* 132,  $p = 0.001$ ). Для остальных тестовых изображений разница не выявлялась.

Результаты исследования выраженности иллюзии “мерцающей решетки” с тестовыми изображениями в стандартном положении (в виде “квадратов”) и повернутом на  $45^\circ$  (в виде “ром-



**Рис. 4.** Выраженность иллюзии “мерцающей решетки”.

*A* – для стандартной ориентации стимулов у детей с амблиопией; *B* – для стимулов, повернутых на 45°, у детей с амблиопией; *B* – для стандартной ориентации стимулов у детей контрольной группы; *Г* – для стимулов, повернутых на 45°, у детей контрольной группы.

бов”) у детей с амблиопией и детей контрольной группы также представлены на диаграммах (рис. 4).

Согласно представленным данным, при рассмотрении тестовых изображений с ДД 1.5 мм (ДД/ШП = 1) иллюзия “мерцающей решетки” ни у кого из обследованных детей не возникла.

Максимальные значения силы иллюзии при амблиопии и в контроле, отмечались для тестовых изображений № 3 и 4. В контрольной группе они составляли для тестового изображения № 3  $Me = 5.0$  [ $Q_1 = 4.0$ ;  $Q_3 = 5.0$ ], для № 4  $Me = 4.5$  [ $Q_1 = 4.0$ ;  $Q_3 = 5.0$ ]. В группе детей с амблиопией – для тестового изображения № 3  $Me = 3.0$  [ $Q_1 = 2.5$ ;  $Q_3 = 3.0$ ], для № 4  $Me = 3.0$  [ $Q_1 = 2.0$ ;  $Q_3 = 3.0$ ], что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0.001$ ). Показатели выраженности иллюзии для других тестовых изображений (кроме № 1, не вызывавшим иллюзию ни у кого из детей) у амблиопов были также достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

При повороте тестовых изображений на 45° выраженность иллюзии в контрольной группе была ниже для тестовых изображений № 4, 5 ( $p < 0.001$ ) и № 6 ( $p < 0.05$ ). В группе амблиопов достоверной разницы выраженности иллюзии для тестовых изображений в виде “квадратов” и “ромбов” не обнаружили.

Корреляционный анализ по Пирсону выраженности данной иллюзии от возраста детей не выявил достоверную корреляцию в обеих исследуемых группах ( $p > 0.05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одно из первых предполагаемых физиологических объяснений возникновения иллюзии “мерцающей решетки”, основанное на представлениях об антагонистической центрально-периферической организации ганглиозных клеток сетчатки, было предложено *G. Baumgartner* в 1960 г. [11]. По его мнению, темные пятна могут появляться из-за того, что активация ганглиозных клеток сетчатки с *on*-центрами рецептивных полей дает менее выраженную ответную реакцию, чем активация ганглиозных клеток непересекающимися участками линий [12].

Однако дальнейшие исследования показали, что данное объяснение не является исчерпывающим. Так, например, было показано, что при изменении положения пересекающихся линий (искривлении решетки) выраженность иллюзии значительно уменьшается, несмотря на то, что теоретически различия в выраженности ответа ганглиозных клеток при этом не должно наблюдаться [13, 14].

В связи с этим была предложена теория, согласно которой существование иллюзии “мерца-

**Таблица 2.** Статистическая достоверность и значимость разницы показателей видимости дисков и выраженность иллюзии “мерцающей решетки” при использовании тестовых изображений в их стандартном положении (в виде “квадратов”) у детей с амблиопией и детей контрольной группы

Стимулы	Сравниваемые группы детей (амблиопия – контроль)	
	видимость дисков в тестовых изображениях	выраженность иллюзии
1	$U = 6511$ $df$ 277, $p < 0.001$	Иллюзия отсутствует
2	$U = 5859$ $df$ 277, $p < 0.001$	$U = 5436$ $df$ 277, $p < 0.001$
3	$U = 8524$ $df$ 277, $p = 0.16$	$U = 1704.5$ $df$ 277, $p < 0.001$
4	$U = 9709$ $df$ 277, $p = 1$	$U = 3001$ $df$ 277, $p < 0.001$
5	$U = 9709$ $df$ 277, $p = 1$	$U = 6680$ $df$ 277, $p < 0.001$
6	$U = 9709$ $df$ 277, $p = 1$	$U = 8248.5$ $df$ 277, $p < 0.001$

Примечание:  $U$  – критерий Манна-Уитни,  $df$  – степени свободы,  $p$  – уровень статистической значимости.

ющей решетки” может объясняться особенностями работы простых нейронов S1 зрительной коры (зона VI), обладающих ориентационной избирательностью. Установлено, что обычно эти клетки имеют вытянутые рецептивные поля разного размера. В связи с этим возможно, что нейроны S1 с рецептивными полями, соответствующими пересечениям линий изображения, дают меньшую ответную реакцию, чем клетки S1 с рецептивными полями, соответствующими непересекающимся участкам линий [14].

Результаты, полученные нами в контрольной группе и группе с амблиопией, демонстрируют, что иллюзия “мерцающей решетки” наиболее выражена при ДД больше ширины линий примерно в 1.5–2 раза, что также согласуется с результатами *J. Ninio* и *K.A. Stevens*, полученными у здоровых взрослых [15].

Анализируя наши наблюдения можно предположить, что феномен исчезновения восприятия нефиксируемых взглядом дисков в пересечениях линий, особенно дисков, имеющих маленький диаметр 1.5 мм (равный ширине светлых полос в тестовых изображениях), является проявлением работы механизма латерального торможения в центральных отделах зрительного анализатора. Данный феномен был назван *J. Ninio* и *K.A. Stevens* “иллюзией исчезновения” (“*Extinction illusion*”) [15–17]. Уменьшение видимости дисков при повороте стандартного варианта тестового изображения (“квадрата”) на 45°, особенно у детей контрольной группы, также согласуется с результатами исследования *J. Ninio* и *K.A. Stevens*, проведенного на здоровых взрослых испытуемых [15]. Результаты, полученные этими исследователями, демонстрировали уменьшение силы иллюзии “мерцающей решетки” и усиление “иллюзии исчезновения” при положении тестового изображения в виде “ромба”. Предположительно данное явление связано с преобладанием в первичной зрительной коре (зоне VI) простых S1 нейронов, обладающих горизонтальной и вертикальной дирекциональной чувствительностью по

сравнению с количеством S1 нейронов с диагональной дирекциональной чувствительностью [18–25].

При этом, полученные нами результаты, демонстрирующие, что показатели одновременной видимости дисков и силы иллюзии “мерцающей решетки” достоверно ниже при амблиопии по сравнению с контролем, могут объясняться процессами торможения восприятия и обработки зрительной информации у амблиопов на уровне центрального отдела зрительного анализатора.

## ВЫВОДЫ

1. Феномен “иллюзорного исчезновения” более выражен, а показатели силы иллюзии “мерцающей решетки” значительно ниже у детей с амблиопией по сравнению с детьми без офтальмопатологии.

2. При повороте тестовых изображений на 45° наблюдается усиление феномена “иллюзорного исчезновения” как у детей с амблиопией, так и у детей контрольной группы.

3. Выраженность иллюзии “мерцающей решетки” у детей с амблиопией достоверно ниже, чем у детей без офтальмопатологии.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (Москва).

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им или его законным представителем (для несовершеннолетних) после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рожкова Г.И., Токарева В.С., Огнивов В.В., Бастаков В.А. Геометрические зрительные иллюзии и механизмы константности восприятия размера у детей // Сенсорные Системы. 2005. Т. 19. № 1. С. 26.
2. Menshikova G. An investigation of 3D images of the simultaneous-lightness-contrast illusion using a virtual reality technique // Psychol. Rus. 2013. V. 6. № 3. P. 49.
3. Рабичев И.Э., Котов А.В. Зрительные иллюзии и виртуальные зрительные образы: сравнительные аспекты // Теор. и эксперимент. психология. 2013. Т. 6. № 2. С. 94.
4. Гришин С.Н., Ионенко С.И., Даутова Р.В., Морозов О.Г. Зрительные иллюзии. Изд-во: Казанский федеральный университет, 2015. 160 с.
5. Hermann L. Eine erscheinung simultanen kontrastes // Pflügers Arch. 1970. V. 3. № 1. P. 13.
6. Bergen J.R. Hermann's grid: new and improved // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985. V. 26. Issue suppl. P. 280.
7. Schrauf M., Lingelbach B., Wist E.R. The scintillation grid illusion // Vision Res. 1997. V. 37. № 8. P. 1033.
8. Matsuno T. Scintillating grid illusion without the grid // i-Perception. 2020. V. 11. № 4. P. 2041669520944418.
9. Sun E.D., Dekel R. ImageNet-trained deep neural networks exhibit illusion-like response to the Scintillating grid // J. Vis. 2021. V. 21. № 11. P. 15.
10. Рычкова С.И., Сандимиров Р.И., Кособуцкая Л.В. Исследование иллюзии фосфенов у школьников с частичной атрофией зрительного нерва и с нормальным состоянием глазного дна // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 5. С. 57.  
Rychkova S.I., Sandimirov R.I., Kosobutskaya L.V. The study of phosphene illusion in students with partial atrophy of the optic nerve and normal fundus // Human Physiology. 2019. V. 45. № 5. P. 507.
11. Baumgartner G. indirekt grössenbestimmung der rezeptiven felder der retina beim menschen mittels der hermannschen gittertäuschung // Pflügers Arch. 1960. V. 272. P. 21.
12. Hubel D.H., Wiesel T.N. Brain and visual perception: The story of a 25-year collaboration. Oxford, University press. New York, 2005. 729 p.
13. Levine M.W., McAnany J.J. The effects of curvature on the grid illusions // Perception. 2008. V. 37. № 2. P. 171.
14. Schiller P.H., Tehovnik E.J. Vision and the visual system. Oxford University Press, 2015. 390 p.
15. Ninio J., Stevens K.A. Variations on the Hermann grid: an extinction illusion // Perception. 2000. V. 29. № 10. P. 1209.
16. McAnany J.J., Levine M.W. The blanking phenomenon: a novel form of visual disappearance // Vision Res. 2004. V. 44. № 10. P. 993.
17. Araragi Y., Kitaoka A. Increment of the extinction illusion by long stimulation // Perception. 2011. V. 40. № 5. P. 608.
18. Lafuente V., Ruiz O. The orientation dependence of the Hermann grid illusion // Exp. Brain Res. 2004. V. 154. № 2. P. 255.
19. Bertamini M., Herzog M.H., Bruno N. The honeycomb illusion: Uniform textures not perceived as such // i-Perception. 2016. V. 7. № 4. P. 2041669516660727.
20. Schrauf M., Spillmann L. The scintillating grid illusion in stereo-depth // Vision Res. 2000. V. 40. № 7. P. 717.
21. Qian K., Yamada Y., Kawabe T., Kayo M. The scintillating grid illusion: Influence of size, shape and orientation of the luminance patches // Perception. 2009. V. 38. № 8. P. 1172.
22. Zhuang J., Stoelzel C.R., Bereshpolova Y. et al. Layer 4 in primary visual cortex of the awake rabbit: contrasting properties of simple cells and putative feedforward inhibitory interneurons // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 28. P. 11372.
23. Yu Y., Choe Y. A neural model of the scintillating grid illusion: Disinhibition and self-inhibition in early vision // Neural Comput. 2006. V. 18. № 3. P. 521.
24. Read J.-C.A., Robson J.H., Smith C.L., Lucas A.D. The scintillating grid illusion is enhanced by binocular viewing // i-Perception. 2012. V. 3. № 10. P. 820.
25. Qian K., Kawabe T., Yamada Y., Kayo M. The role of orientation processing in the scintillating grid illusion // Atten. Percept. Psychophys. 2012. V. 74. № 5. P. 1020.

## Investigation of the Scintillating Grid Illusion in Patients with Amblyopia

S. I. Rychkova<sup>a, b, \*</sup>, R. I. Sandimirov<sup>c</sup><sup>a</sup>Institute for Information Transmission Problems of the RAS, Moscow, Russia<sup>b</sup>Biomedical University of Innovation and Continuing Education of the Federal State Research Center of the Russian Federation Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia<sup>c</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

\*E-mail: lana.rych@mail.ru

The work is devoted to the study of the manifestations of the scintillating grid illusion in patients with amblyopia. 133 schoolchildren with bilateral refractive amblyopia and 146 control group schoolchildren without ophthalmopathy were observed. In the work, we used our own test images developed on the basis of classical images that cause of the scintillating grid illusion. It is shown that the phenomenon of the illusory disappearance is more pronounced, and the strength of the scintillating grid illusion is significantly lower in children with amblyopia compared with children without ophthalmopathy. When the test images are rotated by 45°, an increase in the phenomenon of the illusory disappearance of disappearance is observed both in children with amblyopia and in children of the control group. The severity of the scintillating grid illusion in children with amblyopia is significantly lower than in children without ophthalmopathy.

**Keywords:** the illusion of a flickering lattice, the illusion of knowledge, amblyopia.

## КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

© 2023 г. А. Г. Нарышкин<sup>1, 3, 4, \*</sup>, И. В. Галанин<sup>1</sup>, А. Л. Горелик<sup>1, 3</sup>,  
Р. Ю. Селиверстов<sup>4, 5</sup>, Т. А. Скоромец<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup>ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>ФГБУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: naryshkin56@mail.ru

Поступила в редакцию 31.08.2022 г.

После доработки 10.02.2023 г.

Принята к публикации 07.03.2023 г.

В данном обзоре освещено развитие вестибулярной системы в фило- и онтогенезе, ее влияние на формирующийся и зрелый мозг. На основании исследований последних лет описаны образующиеся под влиянием вестибулярного аппарата (ВА) нейрональные сети. Базовой функцией ВА является гравитационная чувствительность, детектором которой служит отолитовый аппарат преддверия. В силу этой его особенности основное свойство ВА – его главенствующее участие в мультимодальных синтетических процессах. Рассмотрены различные методы вестибулярной нейромодуляции (ВНМ) и ее возможности при лечении различных заболеваний головного мозга. “Точкой приложения” ВНМ является ее влияние на макулярный аппарат преддверия, что и объясняет ее эффективность при различных заболеваниях головного мозга.

*Ключевые слова:* вестибулярная система, отолитовый аппарат преддверия, гравитационная чувствительность, головной мозг, мультимодальные синтетические процессы, вестибулярная нейромодуляция, механические, калорические, гальванические, химические методы.

DOI: 10.31857/S0131164623700297, EDN: WZDCUM

В последние два десятилетия в неврологии и психиатрии развивается новое направление, открывающее широкие возможности для лечения нервных и психических заболеваний. Суть его заключается в различных воздействиях на периферические отделы вестибулярного аппарата (ВА). Оформившаяся методология получила название вестибулярной нейромодуляции (ВНМ). Несмотря на простоту и малую себестоимость, внедрение и распространение методологии продвигается крайне медленно и порой преодолевает существенное противодействие. Причиной такого положения дел является всеобщая увлеченность такими дорогостоящими и трудоемкими методами как глубокая стимуляция головного мозга, стимуляция спинного мозга, интратекальная баклофеновая терапия и др.

Для понимания роли ВА в интегративной деятельности головного мозга представляется необходимым оттенить его базовое значение и опережающее развитие в фило- и онтогенезе. В настоящее время вопрос о центральном представительстве вестибулярных восходящих проекций является дискуссионным, поэтому второй задачей обзора

является структуризация имеющегося в литературе материала, и пояснения к нему. Методы воздействия на ВА с лечебной целью многообразны. Возникает необходимость в классификации с кратким пояснением их сущности. ВА обладает двойственной функцией. С одной стороны он участвует в анализе линейных и тангенциальных ускорений, с другой – в процессах гравипепции. Тем не менее, остается не ясным к какой из этих функций адресованы ВНМ воздействия. Данный обзор посвящен концептуальному осмыслению уникальной роли вестибулярной системы в интегративной работе головного мозга.

### Вестибулярный аппарат в фило- и онтогенезе

Вестибулярный аппарат возник около 500 млн лет назад и является единственным сенсорным органом, отвечающим за восприятие гравитации, которая, как и другие факторы внешней среды (свет и кислород), служила двигателем эволюции [1]. Прототипы ВА возникают уже у простейших организмов и служат для ориентации тела в пространстве. Например, у инфузорий имеются

внутриклеточные пузырьки с твердыми включениями. У медуз органы, отвечающие за ориентацию в пространстве (статолиты, лежащие на волосковых клетках), находятся в статоцистах, сконцентрированных по краю купола. У ракообразных уже имеются вертикальные и горизонтальные каналы, а у позвоночных, начиная с рыб, представлены все три полукружных канала [2].

У человека перепончатый лабиринт формируется на 3–4 нед. эмбрионального развития. Рецепторно-клеточный аппарат отолитовых мешочков формируется на 6 нед., когда длина эмбриона составляет всего 10 мм [3, 4]. Основой рецепторной деятельности ВА являются волосковые клетки. Количество волосковых клеток достигает максимума не позднее 5-го мес. беременности и в течение дальнейшей жизни не меняется [4]. У шестимесячного плода размер окончательно сформированного лабиринта такой же, как у взрослого человека. Окончательная миелинизация вестибулярных волокон VIII пары черепных нервов завершается к 14–20 нед. эмбрионального развития. К 20 нед. уже сформированы нервные связи между вестибулярными ядрами и ядрами глазодвигательных нервов, а к 22 нед. миелинизируются волокна между вестибулярными ядрами и мотонейронами спинного мозга. С этого момента можно говорить о формировании вестибулярной центральной системы. Раннее развитие ВА создает необходимые условия для пренатального нейrogenеза и играет важную роль в развитии связанных с ним нейронов головного и спинного мозга. В этот период ВА обладает максимальной возбудимостью, которая уменьшается по мере дальнейшего развития плода [1]. Благодаря раннему созреванию ВА уже на 4 мес. развития у плода появляются тонические реакции: изменение тонуса и сокращение мышц конечностей, шеи, туловища и глазных яблок. Именно в эти сроки будущая мать начинает ощущать генерализованные движения плода [5]. К концу 5-го мес. у человеческого эмбриона формируется костный лабиринт и периферический вестибулярный орган принимает окончательный вид. В дальнейшем происходит лишь незначительное увеличение расстояния между полукружными каналами [4]. Таким образом, периферические вестибулярные органы человека полностью сформированы уже в первой половине беременности, а их структура в ходе эволюции у всех позвоночных остается неизменной [6]. Опережающее развитие центрального звена вестибулярной системы делает ее одной из основных составляющих процесса формирования взаимосвязанных функциональных нейронных сетей коннектома головного мозга, таких как сеть пассивного режима (*DMN*), сеть значимости (*SN*) и центральная исполнительная сеть (*CEN*) [7, 8]. В свою очередь эти сети, заложенные в эмбриональном периоде, принимают самое активное участие в формировании когнитивных функций,

процессах самовосприятия, самосознания, внимания, обучения и памяти в постнатальном периоде развития. Таким образом, церебральные отделы вестибулярной системы играют приоритетную (базовую) роль в формировании и функциональном развитии мозга.

#### Участие вестибулярного аппарата в гравипепции

Вестибулярный аппарат имеет небольшие размеры. По сравнительным данным гистологических исследований, методов компьютерной реконструкции и трехмерной компьютерной томографии, общий объем лабиринта колеблется от 188 до 204.5 мм<sup>3</sup> [9]. Макула эллиптического мешочка содержит около 33 тысяч, а макула сферического мешочка – около 19 тысяч волосковых клеток. В то время как в трех кристах ампул полукружных каналов их количество в 2–4 раза меньше [4]. Такое выраженное преобладание чувствительных клеток макулярного аппарата предвещает, видимо, связано с его прямым участием в обеспечении гравитационной чувствительности. Действительно, у человека макула эллиптического мешочка располагается под углом в 30°, обращенным кзади, а макула сферического мешочка расположена вертикально [10]. Под действием гравитации происходит постоянное “соскальзывание” отолитовых мембран в макулах, которое вызывает натяжение сенсорных волосков. Именно этим, вероятно, объясняется механизм, обеспечивающий постоянную биоэлектрическую активность вестибулярного нерва (т.н. дирекционный ток) [10]. В процессе эволюции эта активность возрастает по мере перехода от водного образа жизни к наземному, а при наземном растет по мере вертикализации животного, что проявляется в неуклонном росте частотных характеристик дирекционного тока. Так, у морских рыб его частота составляет 13 Гц, у морских свинок 30–40 Гц, у белых обезьян 65–90 Гц, у макак-резус 90–115 Гц [11]. У человека постоянная активность вестибулярного нерва примерно соответствует таковой у макак-резус (около 100 Гц) [10].

Сигналы от рецепторов ВА передаются на нейроны вестибулярного ганглия. От него волокна вестибулярного нерва в составе VIII пары черепных нервов доходят до ствола мозга и оканчиваются на нейронах вестибулярных ядер продолговатого мозга. Аксоны нейронов вестибулярных ядер формируют три хорошо известные разветвленные нейрональные сети: вестибулоспиinalную, вестибулоокулярную и вестибуломозжечковую [12, 13]. Сенсорные клетки макул передают в ЦНС информацию, связанную не только с вектором линейного ускорения, но и, самое главное, с чувством гравитации. Эта информация интегрируется с сигналами от полукружных каналов, органа зрения и проприоцепторов и поступает в тесно взаимосвязанные структуры мозга. К ним от-

носятся мозжечок, таламус, инсула, ретроинсула, теменной оперкулум и височно-теменной стык. Эти структуры в их тесной взаимосвязи получили название внутренней вестибулярной сети [14]. Большинство нейронов в этих формированиях являются мультисенсорными, а их деятельность определяется взаимодействием вестибулярных, визуальных и проприоцептивных афферентных сигналов. Считается, что именно эта сеть играет основную роль в мультисенсорной интеграции, что в числе прочего позволяет правильно формировать представления о теле и ориентации его во внешнем мире [15].

### **Корковое представительство вестибулярного аппарата (вестибулярная кора)**

Вплоть до конца прошлого века в научной литературе серьезно дискутировался вопрос: “Существует ли вестибулярная кора?”. Хотя при этом предполагалось, что она “спрятана” в пределах височной, теменной и лобной долей [15]. Попытки более узкой локализации отделов коры, участвующих в анализе вестибулярной информации в пределах теменной и височной покрышек и, в частности, во втором сегменте теменной (париетальной) покрышки [15], представляются методологически не оправданными. Действительно, зоны “вестибулярной” коры должны находиться в отделах, которые занимаются мультимодальным сенсорным синтезом, представляя собой своеобразную сеть. Данные ряда первоначальных работ показали, что в эту сеть входят следующие области коры: височно-парието-инсулярная, ретроинсулярная, теменная, лобная и поясная [16, 17]. Результаты следующих исследований подтверждают эту точку зрения [18, 19]. Действительно, эта нейрональная сеть участвует в процессах сенсорного синтеза разномодальной информации, поступающей в головной мозг [14]. Как видно из представленного материала основные изменения, происходящие при стимуляции ВА, происходят в зонах коры, входящих в *DMN*, *SN* и *CEN* [7, 8].

### **Отличие вестибулярной системы от других сенсорных систем**

В последние годы было обнаружено несколько существенных отличий вестибулярной системы (ВС) от других сенсорных систем. Одно из них состоит в том, что ее нейроны являются мультимодальными уже на уровне ядерного аппарата. Были обнаружены связи вестибулярных ядер, которые помимо непосредственной афферентации от вестибулярного нерва, получают информацию от множества кортикальных, спинальных, мозжечковых и стволовых структур [20]. Помимо того, что эти связи двухсторонние, их количество в значительной степени превышает связи с пери-

ферическим вестибулярным органом [21]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что функциональная организация этих ядер сходна с таковой у ассоциативной коры головного мозга. Таким образом, церебральный отдел вестибулярной системы осуществляет свою интегративную деятельность уже на уровне второго нейрона, а с другой стороны головной мозг модулирует процессы вестибулярного восприятия, важного для обеспечения точности движения и пространственной ориентации.

Другой особенностью является то, что, хотя вестибулярные проекции являются билатеральными, различные методы нейромодуляции, обладая двусторонним влиянием на кору головного мозга, в большей степени изменяют активность коры в ипсилатеральном полушарии по отношению к модулируемой стороне [1, 16, 22]. Этот факт свидетельствует об ипсилатеральном доминировании вестибулярных проекций. Действительно, из пяти отдельных вестибулярных восходящих систем, соединяющих вестибулярные ядра с вестибулярной корой, три проходят ипсилатерально, а две переходят на другую сторону на уровне моста или среднего мозга. При этом ипсилатеральные пути проецируются на более значительные по объему корковые зоны и обладают большей интенсивностью сигналов [23]. В практическом отношении этот факт свидетельствует о том, что даже односторонняя вестибулярная нейромодуляция обладает двусторонним эффектом, а с другой стороны он важен для выбора стороны воздействия.

Еще одной особенностью ВС является достаточно высокая регенеративная способность волосковых клеток. Показано, что после дегенеративных изменений вестибулярных волосковых клеток вследствие воздействия антибиотиками аминогликозидового ряда происходит значительная активация их спонтанной регенеративной пролиферации [4]. При этом восстановление волосковых клеток происходит не только из опорных, но и из переходных эпителиальных клеток. Однако следует подчеркнуть, что далеко не все вновь образованные клетки достигают достаточной зрелости [4]. Поэтому поиск стимуляции более адекватного процесса пролиферации сенсорных клеток ВА является актуальной задачей для лечения периферических вестибулярных заболеваний [4, 19].

Отличительной чертой вестибулярной системы в отличие от других сенсорных систем является то, что она лишь малой своей частью участвует в процессах анализа двигательных раздражителей (линейные и тангенциальные ускорения). Основное ее значение состоит в обеспечении мультимодальных синтетических процессов [24] головного мозга, в том числе и между двумя полушариями [25], что, видимо, определяется ее ролью как детектора гравитации. Одним из частных следствий

этой особенности вестибулярной системы является формирование правильного представления о собственном теле и его отношении к внешнему миру [26].

### **Практические аспекты вестибулярной нейромодуляции**

Интегративная роль вестибулярной системы определяет ее участие в формировании различных психических функций в норме и при патологии. Так, передняя поясная извилина коры головного мозга участвует в регуляции настроения и генерации тревоги [20]. Верхняя височная извилина и височно-теменная область коры выполняют особую роль в формировании телесного самосознания и ориентации тела в пространстве [26]. При поражении этих участков возникают такие расстройства, как дереализация и деперсонализация [27]. Помимо этого считается, что нарушение функциональных связей между височно-теменными отделами коры и гиппокампом ответственно за нарастание негативной симптоматики у больных шизофренией [28]. Область заднего островка, относящаяся к вестибулярной коре, принимает участие в ноцицептивном восприятии [29], что объясняет эффект использования ВНМ для лечения различных болевых синдромов.

Модуляция активности вестибулярной системы рассматривается в качестве весьма перспективного воздействия при различных заболеваниях ЦНС. В настоящее время можно выделить четыре типа ВНМ: двигательно-механическая, калорическая, гальваническая и химическая.

### **Двигательно-механическая вестибулярная нейромодуляция**

В одной из работ, с участием 240 молодых здоровых студентов-добровольцев, проводилась двигательная стимуляция ВС на качелях в течение 30 мин 1 раз в день до занятий. Тестирование проводилось через месяц и через 0.5 года. В результате определили значительное увеличение показателя самооценки и снижение уровня тревожности у испытуемых [30].

В рамках проекта *Balanced Growth project* [31] изучались причины плача, возникающего на фоне колик у грудных младенцев (так называемый “колический” плач). Оказалось, что у этих детей имеется вестибулярная гиперактивность, которую оценивали по специальной шкале. 120 детей с этим расстройством лечились с помощью механической вибрационной мягкой стимуляции верхней части затылочных мышц в течение 10–15 мин 2 раза в неделю на протяжении 2 нед. В результате лечения у детей прекратился беспричинный плач. При этом фиксировалось снижение индекса вестибулярной гиперактивности с 2.88 до 0.1 (на 96.5%). Результат, по мнению авторов, свя-

зан со снижением активности вестибулярных ядер, которые имеют тесную связь с проприоцепторами мышц шеи [32]. В другом исследовании приводятся данные об улучшении поведения детей, страдающих аутизмом, после применения стимуляции ВА в кресле-качалке или при использовании специальных упражнений [8]. На этом фоне вполне обоснованными выглядят предположения о том, что двигательно-механическая модуляция ВС может оказаться весьма эффективным средством лечения у детей с нарушениями когнитивных и двигательных функций (синдромом дефицита внимания и гиперактивности, ДЦП и др.) [31].

Однако наиболее часто в последние десятилетия для лечебных целей используются калорическая (CVS) и гальваническая (GVS) ВНМ. Оба этих метода уже более 100 лет использовались в диагностических и исследовательских целях [33, 34].

### **Калорическая вестибулярная нейромодуляция (CVS)**

Методика проведения CVS заключается во введении воды (до 50 мл) с помощью шприца в наружный слуховой проход. Для исследований используется либо холодная (18–27°C), либо горячая (40–41°C) вода [35]. При использовании CVS в лечебных целях эти температуры носят более экстремальный характер, холодная вода (4°C), горячая (45°C) [36]. В лечебных целях в основном применяется холодная вода. С этой целью может быть использован элемент Пельтье, встроенный в специальные наушники [37].

В работах последних лет показан ряд интересных феноменов, возникающих при применении CVS. Во-первых, при холодовой модуляции происходит снижение импульсной активности волосковых клеток лабиринта, в то время как при тепловой эта активность возрастает. Во-вторых, как при тепловой, так и при холодовой модуляции на функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) регистрируются изменения активности одних и тех же зон головного мозга. В-третьих, CVS является единственным методом нейромодуляции, который оказывает активирующий эффект на кровоток вообще и мозговой кровоток в частности [37]. Факт активации одних и тех же зон головного мозга при холодовой и тепловой CVS может быть объяснен тем, что, согласно закону денервационной гиперчувствительности Кеннона-Розенблюта [38], при снижении активности волосковых клеток лабиринта в головном мозге происходит возбуждение тех же зон, что и при возрастании их активности. Следовательно, как холодовая, так и тепловая CVS обладают одинаковой эффективностью. Тем не менее, предпочтение отдается более простой технически холодовой CVS.

Экспериментальные данные показали, что у здоровых людей под воздействием *CVS*, помимо улучшения контроля аффекта, происходит улучшение вербальной и пространственной памяти [27].

В процессе применения *CVS* в лечебных целях было замечено, что ее эффективность зависела от стороны воздействия и была выше, если процедура проводилась униполярно [8]. Было показано, что проведение односторонней (чаще левосторонней) *CVS* оказывало более выраженный лечебный эффект. В тоже время проведение этой процедуры справа, при некоторых заболеваниях, часто ухудшало состояние не только больных, но и экспериментальных животных при некоторых моделях деменции [36]. Положительный эффект после применения *CVS*, как правило, короткий (в основном от нескольких десятков минут до суток), но возрастает при курсовом ежедневном применении [8].

Описано выраженное улучшение после применения *CVS* при маниакальных состояниях (в структуре биполярного расстройства) и уменьшение выраженности продуктивных расстройств у больных шизофренией [27]. Эта процедура уменьшает болевые ощущения. Считается, что этот эффект возникает за счет модуляции мульти-сенсорных связей в пределах заднего островка [26, 29]. Метод *CVS* довольно широко применяется при лечении центрального болевого синдрома, часто возникающего в постинсультном периоде [39, 40], кластерных и мигренозных головных болях [41].

При болезни Паркинсона *CVS* уменьшает проявления моторных и психических нарушений [42]. Предполагается, что наблюдаемый лечебный эффект возникает за счет изменения активности всей центральной вестибулярной сети [43, 44].

Метод продемонстрировал свою эффективность при различных видах головокружения (спонтанное, спровоцированное, позиционное и др.), болезни Меньера, вестибулярном неврите, вестибулярной мигрени [45, 46]. Атрофические процессы, являющиеся одной из причин вестибулярной мигрени, приводят к нарушению структурных и функциональных связей между височной и теменной долями [47].

### Гальваническая вестибулярная нейромодуляция (GVS)

*GVS* — третий из рассматриваемых методов ВНМ. Она представляет собой воздействие небольшой силой тока (обычно 3–4 мА), действующее через накожные электроды, укрепленные на сосцевидных отростках височной кости (моноили билатерально) [3].

Всего несколько процедур *GVS* привели к значительному улучшению зрительной памяти у 42 здоровых испытуемых [48]. Применение этого метода в течение получаса в группе из 32 студен-

тов-добровольцев в период сессии сопровождалось выраженным снижением уровня тревоги, которое сохранялось в течение 20 ч [49]. Результаты другого исследования показали, что проведение *GVS* в течение 28 дней (по 45 мин ежедневно) у 60 студентов-добровольцев, отобранных случайным образом, позволили значительно снизить уровень стрессовых реакций [50].

Применение *GVS* у 12 детей страдающих аутизмом с нарушениями поведения, внимания и концентрации, неадекватными эмоциональными реакциями, стереотипным поведением и тенденцией к самоповреждению, позволило значительно уменьшить эти поведенческие отклонения. Состояние оценивалось до и после проведения 36 сеансов (3 раза в неделю по 45 мин). На основании полученных результатов авторы рекомендуют применение *GVS* в качестве эффективного способа лечения детей, страдающих аутизмом [51].

Результаты исследований по изучению эффективности *GVS* в зависимости от стороны воздействия носят противоречивый характер [52]. Применение этого метода при лечении боли (в эксперименте) показало, что проведение *GVS* справа значительно снижает уровень ноцицепции, а проведение слева вызывает выраженное снижение мозговых потенциалов, связанных с ее восприятием [42]. Этот эффект, как было сказано выше, объясняется сенсорными связями между вестибулярными и ноцицептивными афферентными потоками в области заднего островка. В большинстве работ исследователи приходят к выводу, что униполярная *GVS* является более эффективной по сравнению с биполярной. При этом выраженность эффекта зависит, как от стороны применения, так и от характера заболевания [8, 53]. В связи с этим особый интерес представляет первая и пока единственная из найденных работ [54], в которой были исследованы процессы распределения электромагнитного поля в головном мозге при проведении *GVS*. Были созданы математические модели для нескольких вариантов наложения электродов: двухсторонней биполярной, двухсторонней монополярной и односторонней монополярной конфигурации. Было обнаружено, что при двухстороннем биполярном наложении формируется наиболее узкий, пространственно ограниченный поток электромагнитного поля. При одностороннем монополярном воздействии возникает максимально выраженное его диффузное распространение. При варианте одностороннего монополярного воздействия было обнаружено большее увеличение и усиление электромагнитного потока при наложении слева [54]. Благодаря этим результатам впервые появилась возможность теоретического обоснования ожидаемого эффекта при применении метода.

Применение *GVS* при лечении болезни Паркинсона также продемонстрировало свою высокую

эффективность [55, 56]. В результате действия *GVS* помимо моторных симптомов в значительной степени уменьшаются другие, как немоторные, так и психические проявления болезни [43, 57–59].

При сравнении эффективности трех основных методов, применяемых для лечения вестибулопатии: вестибулярной костной стимуляции с помощью кохлеарного импланта, с помощью вестибулярного импланта и гальванической вестибулярной модуляции было обнаружено, что эти методы имеют одинаковую эффективность [60]. *GVS*, между тем, обладает явным преимуществом, так как является неинвазивным, экономичным и более простым методом воздействия.

Единственный обнаруженный побочный эффект, возникающий при проведении *GVS* – это брадикардия, что, видимо, необходимо учитывать при ее применении [61].

Сведения об эффективности *CVS* и *GVS* обобщены в недавнем обзоре, где автор перечисляет около 40 нозологических форм, синдромов и состояний при которых оказались эффективными эти методы ВМ [62].

Наиболее поздним в историческом аспекте методом вестибулярной нейромодуляции является **химическая вестибулярная нейромодуляция (ХВНМ)**. В отличие от вышеописанных, этот метод относится к малоинвазивным и используется только для лечебных целей. Первые публикации о результатах его применения появились более 20 лет назад [63].

Методика процедуры состоит в том, что после проведения местной анестезии, под кожей наружного слухового прохода в полость среднего уха заводится игла шприца, через которую производится введение антибиотика аминогликозидового ряда (стрептомицин или гентамицин). Антибиотик, поступивший в среднее ухо методом трансмембранной диффузии через овальное окно, проникает в эндолимфу преддверия, вызывая дегенеративные изменения в сенсорных клетках макулярного аппарата [63].

Максимальное количество больных, пролеченных этим методом (более 200 пациентов), страдало спастической кривошеей. Эта форма локальной дистонии отличается резистентностью к медикаментозной терапии. У большинства больных отмечалась резистентность к ботулинотерапии. Целью применения ХВНМ являлось достижение стойкой полной клинической ремиссии (СПКР). Под СПКР понимается отсутствие даже минимальных проявлений симптоматики в течение более 12 мес. Процедуры проводились на противоположной стороне относительно насильственного поворота головы. СПКР была достигнута в 93% случаев, а количество повторных курсов напрямую коррелировало со сроками анамнеза. Чем он был короче, тем меньше требовалось повторных курсов для достижения СПКР [64].

Высокая эффективность ХВНМ продемонстрирована при лечении амнестического синдрома, который характеризуется тотальным поражением памяти (в большей степени – кратковременной) и резистентностью к медикаментозной терапии. Это заболевание возникает при различных поражениях головного мозга (хронический алкоголизм, последствия черепно-мозговой травмы, инсульта и др.). Метод был применен у 29 больных. Манипуляции проводились с двух сторон. Позитивная динамика появлялась уже после 3–4 процедуры. Через месяц после проведения курса ХВНМ выраженное улучшение (по данным клинического наблюдения и психологического тестирования) регистрировалось у 90% наблюдаемых больных. Для достижения СПКР у половины больных требовалось проведение 2–3 курсов лечения с интервалом в 0.5 года [65, 66].

Хорошие результаты показало применение ХВНМ при лечении спастического гемипареза. Метод применялся в группе из 28 хронических больных, у которых предшествующая неврологическая реабилитация не оказала эффекта. Процедура проводилась со стороны, противоположной гемипарезу. В результате было получено снижение спастичности и расширение двигательных функций. Эти изменения появлялись уже после 1–2 процедуры и нарастали в течение курса. Полученный результат объясняется оптимизацией нисходящих и восходящих влияний ВА на нейронные системы головного и спинного мозга [64].

Болезнь Паркинсона – еще одно заболевание, при котором ХВНМ показала свою эффективность. Группа исследуемых состояла из 21 пациента. Курс лечения составлял от 1 до 4 процедур ХВНМ. Процедуры проводились только слева. При этом отмечался двусторонний эффект. Повторные курсы проводились с периодичностью 1 раз в полгода. В результате применения этого метода тяжесть состояния (по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона) снижалась в 1.5–2 раза, что позволяло уменьшить дозировку антипаркинсантов. Эффект был в большей степени выражен в отношении ригидности и олиго- и брадикинезии. Одновременно с этим происходило улучшение когнитивных функций [67].

ХВНМ показала свою эффективность при вегетативном состоянии, которое развивается у 6.3% больных после перенесенной комы. Перманентные вегетативные состояния отличаются выраженной резистентностью ко всем видам лечебных воздействий. Метод ХВНМ применялся к группе больных (66 чел.), находящихся в вегетативном состоянии в основном вследствие травматического или аноксического поражения головного мозга. Длительность анамнеза – от 0.5 до 5 лет. Процедуры ХВНМ проводились с двух сторон поочередно. Курс состоял из 4 манипуляций с каждой стороны. Полное отсутствие эффекта отмечалось у 11% (все с анамнезом более 3 лет

с аноксическим поражением головного мозга) больных. У остальных пациентов отмечалась положительная динамика разной степени выраженности. Наилучшие результаты получены у трети больных (все со сроками анамнеза менее года). В этой группе уже после 1–2 курсов лечения регистрировался выход в ясное сознание с элементами удовлетворительной социально-бытовой адаптации и высоким уровнем самообслуживания. Интервал между курсами составлял 0.5 года. Наиболее выраженные результаты были получены у пациентов после диффузного аксонального поражения головного мозга, менее выраженный результат в плане восстановления сознания наблюдался у больных после дислокации ствола головного мозга и, особенно, у больных, перенесших аноксический эпизод [64].

По сравнению с другими методами ХВНМ обладает максимальным лечебным эффектом по его выраженности и длительности.

В отличие от всех приведенных выше исследований, где эффекты ВНМ изучались с использованием фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), мы исследовали при проведении ХВНМ изменения биоэлектрической активности головного мозга методом изучения пространственной организации электроэнцефалограммы (ПО ЭЭГ) с использованием когерентного анализа. Исследование пациентов проводилось до и сразу после окончания курса ХВНМ. При таком подходе нам удалось установить, что в результате проведения ХВНМ происходили существенные изменения связей между задними и передними ассоциативными зонами, которые преимущественно имели транскаллозальный характер. Этот факт подтверждает важное участие ВА в ассоциативных межполушарных взаимодействиях [64].

По совокупности приведенных сведений можно считать, что эффект ВНМ зависит от ее преимущественного воздействия на макулярный аппарат преддверия и связан с его участием в процессах гравитационной чувствительности как основы синтетических мультимодальных процессов головного мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Роль ВА в интегративной деятельности головного мозга с учетом его участия в гравипцепции в настоящее время недооценена.

2. С учетом опережающего развития в онтогенезе функция ВА является базовой по отношению ко всем видам сенсорики, моторики и когнитивным процессам головного мозга.

3. Внутренняя вестибулярная сеть встроена в коннектом головного мозга, в частности, в сети пассивного режима, значимости и центральную исполнительную сеть, дисфункция которых является основой многих психических и неврологических заболеваний. Оптимизация их деятельно-

сти под влиянием ВНМ является причиной ее терапевтического эффекта.

4. Вестибулярная нейромодуляция в плане терапевтических показаний обладает широким спектром возможностей, многие из которых до настоящего времени не определены.

**Финансирование работы.** Работа выполнена по теме: “Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов”. Госзадание № АААА-А18-118012290373-7.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Besnard S., Lopez C., Brandt T. et al.* Editorial: The Vestibular System in Cognitive and Memory Processes in Mammals // *Front. Integr. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 55.
2. *Graf W., Klam F.* Le systeme vestibulaire: anatomie fonctionnelle et comparée, évolution et développement // *C. R. Palevol.* 2006. V. 5. № 3–4. P. 637.
3. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю.* Современные возможности вестибулярной нейромодуляции // *Magyar Tudományok J.* 2019. № 34. С. 44.
4. *Huang Y., Mao H., Chen Y.* Regeneration of hair cells in the human vestibular system // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. V. 15. P. 854635.
5. *Любимова З.В., Никитина А.А.* Возрастная анатомия и физиология. Т. 1. Организм человека, его регуляторные и интегративные системы. Учебник для среднего профессионального образования. М.: Издательство Юрайт, 2017. С. 340.
6. *Maudoux A., Vitry S., El-Amraoui A.* Vestibular Deficits in Deafness: Clinical Presentation, Animal Modeling, and Treatment Solutions // *Front. Neurol.* 2022. V. 13. P. 816534.
7. *Bigelow R. T., Agrawal Y.* Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory // *J. Vestib. Res.* 2015. V. 25. № 2. P. 73.
8. *Soza A.* Vestibular Stimulation in Neuropsychiatry // *Ann. Behav. Neurosci.* 2020. V. 3. № 1. P. 245.
9. *Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. и др.* Диагностика эндолимфатического гидропса // *Вестник оториноларингологии.* 2013. Т. 78. № 2. С. 4.
10. *Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Байбакова Е.В.* Вестибулярный нейронит // *Consilium Medicum.* 2017. Т. 19. № 2. С. 64.
11. *Fitzpatrick R. C., Day B.L.* Probing the human vestibular system with galvanic stimulation // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 96. № 6. P. 2301.
12. *Ferrè E.R., Harris L.R.* Introduction to Vestibular Cognition Special Issue: Progress in Vestibular Cognition // *Multisens. Res.* 2015. V. 28. № 5–6. P. 393.
13. *Britton Z., Arshad Q.* Vestibular and Multi-Sensory Influences Upon Self-Motion Perception and the Consequences for Human Behavior // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 63.
14. *DelleMonache S., Indovina I., Zago M. et al.* Watching the Effects of Gravity. Vestibular Cortex and the Neural Representation of “Visual” Gravity // *Front. Integr. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 793634.

15. *Zu Eulenburg P., Caspers S., Roski C., Eickhoff S.B.* Metaanalytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex // *Neuroimage*. 2012. V. 60. № 1. P. 162.
16. *Lopez C., Blanke O., Mast F.* The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis // *Neuroscience*. 2012. V. 212. P. 159.
17. *Smith J.L., Trofimova A., Ahluwalia V. et al.* The “vestibular neuromatrix”: A proposed, expanded vestibular network from graph theory in post-concussive vestibular dysfunction // *Hum. Brain Mapp*. 2022. V. 43. № 5. P. 1501.
18. *Ibitoye R.T., Mallas E.-J., Bourke N.J. et al.* The human vestibular cortex: functional anatomy of OP2, its connectivity and the effect of vestibular disease // *Cereb. Cortex*. 2022. V. 33. № 3. P. 567.
19. *Lopez C.* The vestibular system: balancing more than just the body // *Curr. Opin. Neurol*. 2016. V. 29. № 1. P. 74.
20. *Dieterich M., Brandt T.* Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders // *Brain*. 2008. V. 131. Pt. 10. P. 2538.
21. *Cullen K.E.* Physiology of central pathways / *Handbook of Clinical Neurology*. V. 137. 3rd series. Neuro-Otology // Eds. Furman J.M., Lempert T.L. Amsterdam etc: Elsevier, 2016. Ch. 2. P. 17.
22. *Wu Yuch A., Serafin Z., Marzec M. et al.* Grey matter activation by caloric stimulation in patients with unilateral peripheral vestibular hypofunction // *Neuroradiology*. 2019. V. 61. № 5. P. 585.
23. *Дамулин И.В.* Современные представления о центральных механизмах кохлео-вестибулярных нарушений // *Неврологический журн*. 2018. Т. 23. № 1. С. 4.
24. *Chen A., Zeng F., De Angelis G.C., Angelaki D.E.* Dynamics of Heading and Choice-Related Signals in the Parieto-Insular Vestibular Cortex of Macaque Monkeys // *J. Neurosci*. 2021. V. 41. № 14. P. 3254.
25. *Karnath H.-O., Mölbert S.C., Klaner A.K. et al.* Visual perception of one’s own body under vestibular stimulation using biometric self-avatars in virtual reality // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 3. P. e0213944.
26. *Daniel A., Barker L., Martini M.* Pain modulation by illusory body rotation: A new way to disclose the interaction between the vestibular system and pain processing // *Eur. J. Pain*. 2020. V. 24. № 6. P. 1119.
27. *Акберов Б.И.* Использование метода калорической вестибулярной стимуляции в терапии психических расстройств // *Практическая медицина*. 2019. Т 17. № 3. С. 44.
28. *Bitsch F., Berger P., Nagels A. et al.* Impaired right temporoparietal junction-hippocampus connectivity in schizophrenia and its relevance for generating representations of other minds // *Schizophr. Bull*. 2019. V. 45. № 4. P. 934.
29. *Hagiwara K., Perchet C., Frot M. et al.* Cortical modulation of nociception by galvanic vestibular stimulation: A potential clinical tool? // *Brain Stimul*. 2020. V. 13. № 1. P. 60.
30. *Kumar S.S., Archana R., Mukkadan J.K.* Effect of Natural Vestibular Stimulation on Self-Esteem Levels in Relation to Stress // *Int. J. Biochem. Physiol*. 2018. V. 3. № 3. P. 1.
31. *Van Hecke R., Deconinck F.J.A., Wiersema J.R. et al.* Balanced Growth project: a protocol of a single-centre observational study on the involvement of the vestibular system in a child’s motor and cognitive development // *BMJ Open*. 2021. V. 11. № 6. P. e049165.
32. *Hoeve J.* Clinical Evidence of Vestibular Dysregulation in Colicky Babies Before and After Chiropractic Treatment vs. Non-colicky Babies // *Front. Pediatr*. 2021. V. 9. P. 668457.
33. *Holé J., Reilly K.T., Nash S., Rode G.* Caloric Vestibular Stimulation Reduces the Directional Bias in Representational Neglect // *Brain Sci*. 2020. V. 10. № 6. P. 323.
34. *Smith L., Gkioka A., Wilkinson D.* Vestibular-guided visual search // *Exp. Brain Res*. 2020. V. 238. № 3. P. 689.
35. *Долина И.В., Сакович А.П.* Методы исследования вестибулярного аппарата: учеб. метод. пособие. Минск: БГМУ, 2015. 23 с.
36. *Jinu K.V., Mukkadan J.K., Archana R.* Effect of bilateral and unilateral caloric vestibular stimulation in scopolamine-induced dementia in Wistar albino rats // *Bio-medical Research*. 2018. V. 29. № 15. P. 3117.
37. *Black R.D., Bell R.P., Riska K.M. et al.* The Acute Effects of Time-Varying Caloric Vestibular Stimulation as Assessed With f-MRI // *Front. Syst. Neurosci*. 2021. V. 15. P. 648928.
38. *Кеннон В., Розенблюм А.* Повышение чувствительности денервированных структур / Закон денервации. Пер. с англ. М.: Изд-во Иностранной Литературы, 1951. С. 205.
39. *Xu X.M., Luo H., Rong B.B. et al.* Nonpharmacological therapies for central poststroke pain: A systematic review // *Medicine (Baltimore)*. 2020. V. 99. № 42. P. e22611.
40. *McGeoch P.D., Williams L.E., Lee R.R., Ramachandran V.S.* Behavioural evidence for vestibular stimulation as a treatment for central poststroke pain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. V. 79. № 11. P. 1298.
41. *Blech B., Starling A.J.* Noninvasive Neuromodulation in Migraine // *Curr. Pain Headache Rep*. 2020. V. 24. № 12. P. 78.
42. *Wilkinson D., Podlowska A., Banducci S.E. et al.* Caloric vestibular stimulation for the management of motor and non-motor symptoms in Parkinson’s disease // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2019. V. 65. P. 261.
43. *Moossavi A., Jafari M.* Vestibular contribution to memory processing // *Aud. Vestib. Res*. 2019. V. 28. № 2. P. 62.
44. *Wilkinson D.* Caloric and galvanic vestibular stimulation for the treatment of Parkinson’s disease: rationale and prospects // *Expert Rev. Med. Devices*. 2021. V. 18. № 7. P. 649.
45. *Beh S.C.* Vestibular Migraine: How to Sort it Out and What to Do About it // *J. Neuroophthalmol*. 2019. V. 39. № 2. P. 208.
46. *Yang L., Ding W., Wu M.* [Anxiety and depression state among patients with different type of vertigo and dizziness] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021. V. 35. № 5. P. 440.
47. *Zhe X., Li C., Dongsheng Z. et al.* Cortical Areas Associated With Multisensory Integration Showing Altered Morphology and Functional Connectivity in Relation to Reduced Life Quality in Vestibular Migraine // *Front. Hum. Neurosci*. 2021. V. 15. P. 717130.
48. *Lee J.-W., Lee G.E., An J.H. et al.* Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Visual Memory Recall and EEG // *J. Phys. Ther. Sci*. 2014. V. 26. № 9. P. 1333.

49. Pasquier F., Denise P., Gauthier A. et al. Impact of Galvanic Vestibular Stimulation on Anxiety Level in Young Adults // Front. Syst. Neurosci. 2019. V. 13. P. 14.
50. Kumar S.S., Rajagopalan A., Mukkadan J.K. Vestibular Stimulation for Stress Management in Students // J. Clin. Diagn. Res. 2016. V. 10. № 2. P. 27.
51. Ghanavati E., Zorbakhsh M., Haghgoo H. Effects of vestibular and tactile stimulation on behavioral disorders due to sensory processing deficiency in 3–13 years old Iranian autistic children // Iran J. Public Health. 2013. V. 11. Special issue. P. 52.
52. Preuss N., Kalla R., Müri R., Mast F.W. Framing susceptibility in a risky choice game is altered by galvanic vestibular stimulation // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 2947.
53. Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. V. 57. № 5. P. 425.
54. Thomas C., Truong D., Clark T., Datta A. Understanding current flow in Galvanic Vestibular Stimulation: A Computational Study // Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2020. V. 2020. P. 2442.
55. Lee S., Smith P.F., Lee W.H., McKeown M.J. Frequency-Specific Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Response-Time Performance in Parkinson's Disease // Front. Neurol. 2021. V. 12. P. 758122.
56. Jagadeesan T., Rajagopal A., Sivanesan S. Vestibular stimulation: a noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease & its implications // J. Complement Integr. Med. 2021. V. 18. № 4. P. 657.
57. Wilkinson D. Caloric and galvanic vestibular stimulation for the treatment of Parkinson's disease: rationale and prospects // Expert Rev. Med. Devices. 2021. V. 18. № 7. P. 649.
58. Khoshnam M., Häner D.M.C., Kuatsjah E. et al. Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Upper and Lower Extremities Motor Symptoms in Parkinson's Disease // Front. Neurosci. 2018. V. 12. P. 32.
59. Kataoka H., Okada Y., Kiriyma T. et al. Effect of galvanic vestibular stimulation on axial symptoms in Parkinson's disease // J. Cent. Nerv. Syst. Dis. 2022. V. 14. P. 11795735221081599.
60. Sluydts M., Curthoys I., Vanspauwen R. et al. Electrical Vestibular Stimulation in Humans: A Narrative Review // Audiol. Neurootol. 2020. V. 25. № 1–2. P. 6.
61. Pliego A., Vega R., Gómez R. et al. A transient decrease in heart rate with unilateral and bilateral galvanic vestibular stimulation in healthy humans // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 54. № 2. P. 4670.
62. Miller S.M. Vestibular neuromodulation: stimulating the neural crossroads of psychiatric illness // Bipolar Disord. 2016. V. 18. № 6. P. 539.
63. Нарышкин А.Г., Преображенская И.Г., Тимофеев И.С. и др. Новый патогенетический способ лечения цервикальной дистонии (обоснование, методика, результаты) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2000. № 3. С. 7.
64. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Частные вопросы нейропластичности / Вестибулярная дерекцепция. СПб.: "Фолиант", 2017. 192 с.
65. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Новые возможности в лечении алкогольного корсаковского синдрома // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013. Т. 15. № 4. С. 77.
66. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Эффективность вестибулярной дерекцепции и ее механизмы при лечении амнестического синдрома // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 2. С. 21.
67. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Вестибулярная дерекцепция как метод нейромодуляции при лечении неврологических и психических проявлений болезни Паркинсона // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017. № 4. С. 89.

## Conceptual Aspects of Vestibular Neuromodulation

A. G. Naryshkin<sup>a, c, d, \*</sup>, I. V. Galanin<sup>a</sup>, A. L. Gorelik<sup>a, c</sup>, R. Yu. Seliverstov<sup>d, e</sup>, T. A. Skoromets<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>c</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

<sup>d</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>e</sup>Institute of the Human Brain, RAS, St. Petersburg, Russia

\*E-mail: naryshkin56@mail.ru

The review highlights the development of the vestibular system in phylo- and ontogenesis, also its influence on the forming and mature brain. Based on recent studies, neuronal networks formed under the influence of the vestibular apparatus (VA) have been described. The basic function of the VA is gravitational sensitivity, which is detected by the otolithic apparatus of the vestibule. Because of this peculiarity of the vestibular apparatus, according to the authors, the main property of the vestibular apparatus is its dominant participation in multimodal synthetic processes. Different methods of vestibular neuromodulation (VNM) and its possibilities in the treatment of various brain diseases are considered. The authors believe that the "point of application" of VNM is its effect on the macular vestibular apparatus, which explains its effectiveness in various diseases of the brain.

**Keywords:** vestibular system, otolithic apparatus of the vestibule, gravitational sensitivity, brain, multimodal synthetic processes, vestibular neuromodulation, mechanical, caloric, galvanic, chemical methods.

УДК 575.1

## РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕТЬЮ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ МЫС ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

© 2023 г. И. В. Астратенкова<sup>1</sup> \*, Н. Д. Гольберг<sup>2</sup>, В. А. Rogozkin<sup>2</sup><sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ физической культуры, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: astratenkova@mail.ru

Поступила в редакцию 06.12.2022 г.

После доработки 26.03.2023 г.

Принята к публикации 07.04.2023 г.

Полученные в последние годы результаты исследований многочисленных функций белка МЫС, убедительно свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия МЫС, вызванная физическими нагрузками (ФН), осуществляется на транскрипционном и эпигенетическом уровне с участием низкомолекулярных метаболитов, образующихся в процессе усиления промежуточного обмена. Выдвинута гипотеза, которая предполагает, что сеть транскрипционных факторов МЫС может в значительной степени объяснять адаптивные изменения, вызванные ФН, в мышцах и других жизненно важных органах посредством изменения концентрации лактата. В данном обзоре представлена сеть факторов транскрипции МЫС, которая вовлечена в регуляцию клеточного цикла, рост, пролиферацию и метаболизм клеток.

*Ключевые слова:* МЫС, метаболизм, скелетные мышцы, физические нагрузки.

DOI: 10.31857/S0131164622601014, EDN: WYQMRR

Аэробные и анаэробные возможности человека относятся к количественным признакам, развитие, формирование и проявление которых контролируется системами полигенов с аддитивными эффектами. Нормальное функционирование транскрипционного аппарата мышечной клетки осуществляется посредством слаженной работы огромного числа коактиваторов, регуляторов, ген-специфических и общих факторов транскрипции.

В биологии сложные системы часто представлены в терминах сетей, которые могут быть подразделены на более мелкие группы или модули, тем самым выявляя ключевые отношения, лежащие в основе сетевой активности [1]. Повсеместное распространение сетевой организации отражает ее потенциал для расширения взаимодействий между компонентами сети с учетом их антагонизма и синергизма, а также функций сети в пространстве и времени. Эта концепция была применена к промежуточному метаболизму, нейронным сетям, сигнальным путям, программам развития, иммунной системе и транскрипционным регуляторным механизмам. В данном обзоре представлена сеть факторов транскрипции МЫС, которая вовлечена в регуляцию клеточного цикла, рост и пролиферацию клеток, в этиологию широкого спектра раковых заболеваний.

### Структура белка МЫС и организация сети

Транскрипционный фактор МЫС представляет собой белок, содержащий 439 аминокислот, с четко определенными доменами, которые имеют решающее значение для его функции и стабильности (рис. 1). Большая неструктурированная N-концевая область содержит консервативные МЫС-боксы (МВ I, II, III и IV). МВ I и МВ II перекрываются с доменом трансактивации (TAD, 143-аминокислотный домен), который отвечает за транскрипционную активность МЫС вместе с МЫС IV. В то время как МВ III требуется для транскрипционного подавления МЫС. Благодаря отсутствию жесткой структуры МВ-боксы могут принимать специфические конформации при белок-белковых взаимодействиях. На C-конце МЫС содержит домен bHLHZ (основная спираль-петля-спираль/лейциновая застёжка). Белок МЫС при помощи домена bHLN связывается с энхансерными последовательностями в ДНК (E-боксами), а лейциновая застёжка позволяет ему формировать гетеродимер с белком MAX и другими белками, имеющими домен bHLHZ. Полноразмерный белок МЫС может быть расщеплен кальпаином и образует цитоплазматический белок МЫС-nick.

Ген МЫС был первоначально обнаружен как онкоген (v-myc), присутствующий в геномах небольшой группы птичьих ретровирусов, ответственных за трансформацию клеток. Впоследствии было установлено, что клеточный ген МЫС

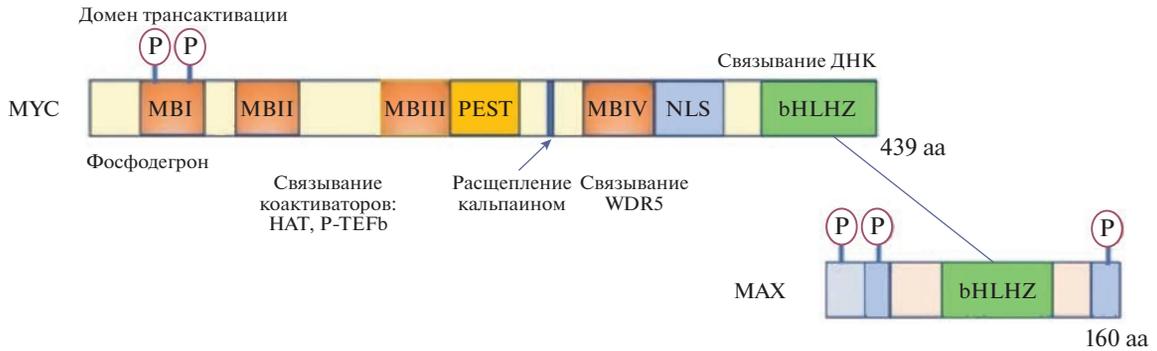


Рис. 1. Организация белков MYC и MAX [1].

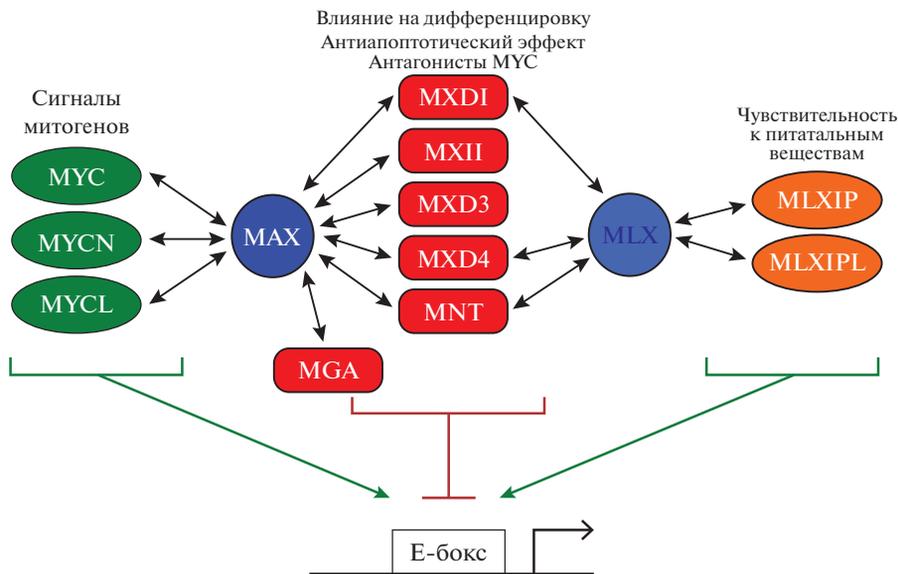


Рис. 2. Организация сети MYC [1].

(локус 8q24) и его паралоги *MYCN* и *MYCL* подвержены частым изменениям в значительной части (>30%) раковых заболеваний человека, включающих широкий спектр подтипов опухолей. Изменения в генах семейства MYC включают амплификацию генов, хромосомные транслокации, вирусную интеграцию и регуляторные мутации в областях промотора или энхансера *MYC* [1].

На рис. 2 представлен один из способов организации компонентов сети MYC, все из которых обладают способностью регулировать транскрипцию генов и обладают высоко консервативными последовательностями для белок-белковых взаимодействий и ДНК-связывающим доменом bHLHZ. Эту сеть можно рассматривать как обладающую тремя основными узлами с различными транскрипционными свойствами: 1) белки семейства MYC; 2) белки семейства MXD (а также MNT и MGA); 3) белки MLXIP и MLXIPL (также известные как MondoA и ChREBP, соответственно). Каждый из этих сетевых белков использует свой домен bHLHZ для формирования индивидуального гетеродимера с доменами bHLHZ MAX

и/или MLX. Именно гетеродимеризация с MAX и/или MLX составляет функциональные границы сети [2].

Аминокислотные последовательности доменов bHLHZ MAX и MLX гомологичны на ~50%, а также имеют значительное сходство с доменами bHLHZ всех белков сети MYC. За пределами этого домена MAX и MLX не проявляют значительной гомологии друг с другом или с другими членами сети. Важно отметить, что специфичность гетеродимеризации MAX и MLX для разных членов сети ограничена, о чем свидетельствуют двунаправленные стрелки на рис. 2. MAX димеризуется со всеми тремя белками семейства MYC (*MYC*, *MYCN*, *MYCL*) и всеми шестью белками семейства MXD/MNT/MGA, в то время как MLX образует димеры только с подмножеством семейства MXD (*MXD1*, *MXD4* и *MNT*), а также с *MLXIP* и *MLXIPL*. В отличие от *MYC*, MAX способен образовывать гомодимеры, не связывающие ДНК *in vivo* из-за фосфорилирования киназой II. Кроме того, структурные особенности лейциновых молний способствуют преимущественной

гетеродимеризации MAX с MYC или MXD, а не образованию гомодимеров. Основная функция MAX и MLX заключается в образовании гетеродимеров и облегчении специфического распознавания ДНК. Установлено, что MAX и MLX являются стабильными белками *in vivo* с периодом полураспада 6–8 ч, в то время как MYC, MXD, MNT и MGA имеют значительно более короткие периоды полураспада, как правило, менее 1 ч (в зависимости от типа клеток). Это позволяет предположить, что последние ограничивают скорость образования гетеродимеров [1]. Накопление этих короткоживущих белков регулируется несколькими факторами. К ним относятся скорость экспрессии генов, периоды полураспада мРНК и эффективность трансляции – все процессы, тесно связанные с окружающей средой и внутриклеточной сигнализацией. Различные периоды полураспада, локализация и зависимость от сигнальных путей являются важными факторами, способствующими динамическому характеру сети MYC и ее роли в экспрессии генов [2].

Белки семейства MYC функционируют как транскрипционные регуляторы. Гетеродимеризация с MAX через домены bHLHZ обоих белков позволяет димерным основным областям образовывать индуцированные спирали, которые распознают симметричную последовательность ДНК CACGTG. Эта последовательность, принадлежит к более общему классу последовательностей E-боксов (CANNTG), которые также распознаются MYC-MAX. В клетках связывание с геномной E-боксо-содержащей ДНК зависит от структуры хроматина. Присутствие гистона H3K4me3 и других ДНК-связывающих белков, таких как WDR5, облегчает связывание MYC-MAX [3].

MYC является многофункциональным белком, который также влияет на ядерную организацию и стабильность всего генома. Вместе с тем MYC как глобальный регулятор сам находится под многоуровневым контролем в нескольких точках биогенеза белка: транскрипция, период полураспада мРНК, посттрансляционная модификация, регуляция распада белка. Локус MYC может регулироваться на уровне ДНК с помощью альтернативных структур ДНК. Транскрипция MYC модулируется по меньшей мере четырьмя промоторами – P0, P1, P2 и P3, несколькими сайтами инициации, двумя разными сайтами полиаденилирования и несколькими бессмысловыми продуктами транскрипции [4]. Несмотря на большое количество белков, с которыми взаимодействует MYC, только несколько ферментов регулируют его стабильность. Так, киназы ERK1 и CDK2 фосфорилируют MYC по S62, что приводит к его стабилизации. Два других фермента GSK3 $\beta$  и BRD4 фосфорилируют MYC по T58 и это вызывает деградацию белка [5]. Деградация MYC осуществляется с участием более десятка ферментов убиквитин лигаз, одна из которых

(FBXW7) требует определенного набора фосфорилирования в фосфодегроне на N-конце MYC [6] (рис. 1). Поскольку эти события фосфорилирования стимулируются сигнальными путями, реагирующими на факторы роста, такими как RAS/MAPK и PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ , очевидно, что деградация MYC чувствительна к сигналам окружающей среды [7]. Показано, что стабильность и активность белка MYC регулируется в реакциях ковалентной модификации в присутствии белков SUMO. В обширном обзоре подробно раскрыты механизмы сложной регуляции сети MYC с участием убиквитин-протеосомной системы [8].

В нормальных клетках гены семейства MYC прямо и косвенно контролируются несколькими сигнальными путями, которые, в свою очередь, активируются внешними и внутренними стимулами, такими как факторы роста, митогены и цитокины, в том числе CSF-1, LIF, Wnt, Notch, SHH, EGF и IL2. Многие из этих путей индуцируют транскрипцию гена MYC как немедленную раннюю реакцию (т.е. не требующую синтеза белка) на митогенные сигналы [2]. Многие пути трансдукции митогенных сигналов непосредственно приводят к активации факторов транскрипции, которые включают энхансеры и промоторы MYC. Другие факторы регулируют перенос мРНК MYC, период полураспада и трансляцию. Кроме того, уровни белка MYC поддерживаются балансом между синтезом и регулируемой деградацией. Сеть семейства MYC можно рассматривать как белковый модуль, который интегрирует митогенные сигналы из различных источников и позволяет инициировать и/или усиливать, или подавлять программы экспрессии генов, совместимые с клеточной средой, и поддерживать судьбу клеток во время роста и деления.

### Функции сети MYC

Потенциал MYC обусловлен его участием в широком спектре комплексов, включающих более 300 партнеров, из которых более 100 являются транскрипционными факторами, которые, в свою очередь, регулируют множество процессов, в том числе транскрипцию, репликацию и ремоделирование хроматина [9]. Функциональные партнеры, взаимодействующие с MYC, делятся на две группы: 1) эффекторы, которые распространяют влияние MYC на всю клетку; 2) регуляторы, определяющие количество и активность белка. Эффекторы MYC действуют через широкий спектр комплексов, которые прямо или косвенно регулируют экспрессию генов.

Транскрипция генов РНК-полимеразой II является первым шагом в экспрессии генов и координационным центром клеточной регуляции во время развития, дифференцировки и адаптации к физическим нагрузкам (ФН). Предполагается, что MYC работает, главным образом, путем доставки эффекторов к целевым сайтам ДНК посред-

ством связывания с промотор-проксимальными E-боксами, а также путем прямого рекрутирования с использованием белок-белковых взаимодействий на сайты начала транскрипции (TSS) и энхансеры. Предложены несколько моделей участия MYC в регуляции экспрессии генов [9]. MYC может участвовать в огромном мегакомплексе, состоящем из его партнеров по взаимодействию или из подкомплексов (рис. 3, А). Сеть белков MYC может быть ассоциирована с отдельными комплексами, а затем, в зависимости от пространственных и функциональных задач, эти комплексы прикрепляются к целевым сайтам ДНК (рис. 3, Б). Такая ассоциация и рекрутирование на ДНК будут поддерживать более высокие концентрации эффекторов в TSS и энхансерах по сравнению с отсутствием MYC. Далее короткоживущий белок MYC может быть удален из комплексов с помощью E3-полиубиквитиновых путей и это неразрывно связано с его способностью регулировать активацию транскрипции.

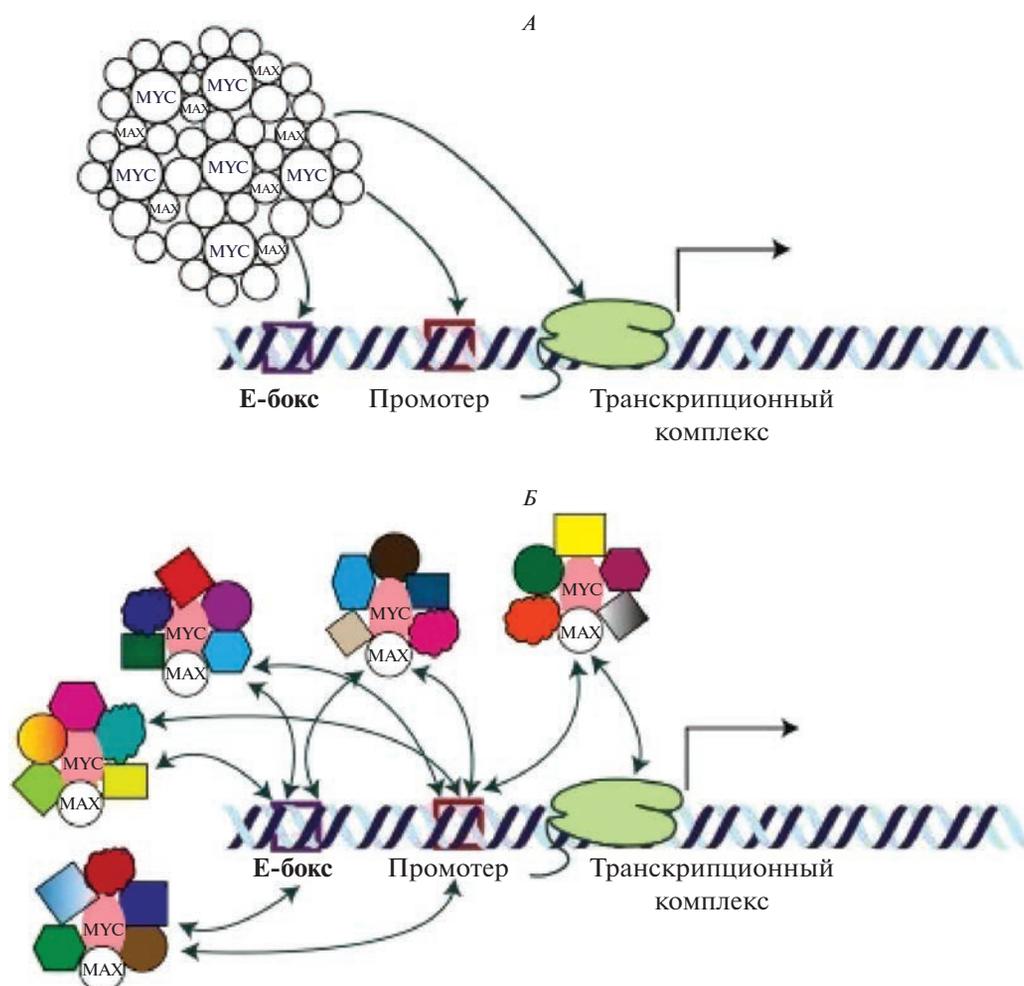
Гетеродимеры MYC-MAX напрямую, связываясь с ДНК, рекрутируют другие белки в геномные E-боксы. Среди белков и комплексов, взаимодействующих с MYC, следует отметить TFIIID, TFIIH, TFIIIF, Mediator, PAF1, P-TEFb, BRD4, которые опосредуют инициацию и элонгацию транскрипции [4]. Некоторые из этих факторов связаны с N-концевым доменом активации транскрипции MYC, например, комплекс NuA4, который содержит гистонацетилтрансферазу GCN5, комплекс паузы-высвобождения РНК-полимеразы P-TEFb и другие факторы, реконструирующие хроматин и способствующие транскрипции. Фактор транскрипции MIZ-1, содержащий домен POZ, связывает гетеродимерную область интерфейса MYC-MAX и может существенно влиять на транскрипционную и биологическую активность MYC-MAX [10]. Члены семейства MXD и MNT содержат короткую консервативную N-концевую последовательность, взаимодействующую с корепрессорными комплексами mSIN3A или mSIN3B. mSIN3 действует как платформа, на которой размещаются белки, которые опосредуют снижение экспрессии генов. В частности, к ним относятся деацетилазы HDAC1 и HDAC2, удаляющие ацетильные группы из гистонов H3 и H4, способствуя тем самым подавлению активного хроматина. Белки MYC и PAF1c (комплекс фактора 1 ассоциированный с РНК-полимеразой II) взаимодействуют напрямую и взаимно усиливают ассоциацию друг друга с активными промоторами. HUWE1-зависимое убиквитинирование MYC обуславливает передачу PAF1c на РНК-полимеразу II, что необходимо как для начала элонгации транскрипции, так и для последующего моноубиквитинирования H2B. Эта модификация гистонов изменяет структуру хроматина и способствует репарации двухцепочечных разрывов, возникающих в про-

цессе элонгации за счет торсионного напряжения [11].

Инициация транскрипции – многоэтапный процесс, состоящий из еще не полностью установленного набора переходов: 1) образование закрытого комплекса, 2) плавление ДНК в районе промотора, 3) стадия abortивной транскрипции (преждевременное завершение), 4) приостановка РНК-полимеразы II и 5) пауза высвобождения (рис. 4). MYC последовательно направляет комплексы в TSS для регуляции энергетических потребностей цикла транскрипции (сплошные и прерывистые линии на рис. 4 показывают протекание процесса с MYC и без него соответственно). Удаление MYC путем убиквитинирования, протеасомной деградации или других модификаций придает направление и контроль над многоступенчатым процессом с участием указанных комплексов на всем протяжении транскрипции.

Топоизомеразы – это ферменты, которые контролируют и изменяют топологию ДНК во время репликации и транскрипции. Эти ферменты способны раскручивать сверхспирализованные молекулы ДНК путем внесения одно- или двухцепочечных разрывов с последующим восстановлением. TOP1 разрывает одну цепь непосредственно регулируя избыточную скрутку ДНК для удаления суперспирального напряжения, а фермент TOP2 разрывает две цепи избавляя от излишнего количества супервитков. Транскрипция, управляемая MYC, реорганизует хроматин и создает топологический стресс. Положительные и отрицательные суперспирали, образующиеся, соответственно, вверх по потоку и ниже движущейся РНК-полимеразы могут препятствовать или останавливать транскрипцию. Недавно был идентифицирован комплекс под названием топоисома, который формирует MYC с топоизомеразами на промоторах генов [12]. Описаны два вида топоисом: топоисома А (TOP1, TOP2A и MYC) и топоисома В (TOP1, TOP2B и MYCN). Топоисома включает в себя только 15% клеточных TOP1 и TOP2, активируя эти ферменты в 5–10 раз каждый, она более чем удваивает общую активность топоизомераз. Таким образом, MYC является эффективным инструментом для снятия торсионного напряжения в ДНК, которое генерируется во время транскрипции.

Образование топоисом и регуляция MYC через связывание других партнеров не обязательно должны быть взаимоисключающими. MYC присоединяется к промоторам либо непосредственно путем связывания ДНК через домен bHLHZ комплекса MYC-MAX, либо косвенно N-концевым доменом TAD, взаимодействующим с промотор-связанными комплексами. Сборка топоисом через любой конец молекулы обходит стерические препятствия, возникающие при связывании ДНК или путем привлечения больших комплексов (транскрипционных и эпигенетических корегу-



**Рис. 3.** Модели участия MYC в регуляции экспрессии генов.

*А* – MYC-мега комплекс, *Б* – индивидуальная случайная ассоциация с отдельными комплексами [9].

ляторов), чтобы гарантировать, что топоисома доступна на протяжении всей транскрипции для быстрого решения топологических проблем. Было выдвинуто предположение, что MYC усиливает транскрипцию путем ускорения нескольких этапов транскрипции [13]. Поскольку многие события во время транскрипции сопровождаются изменениями в топологии ДНК, то скорость процесса будет зависеть от способности MYC контролировать торсионное напряжение [12].

Одним из преимуществ наличия интегрированной сетевой организации является способность разделять, контролировать и координировать конкретные действия сетевых модулей во времени и пространстве. Эта концепция применима к сети MYC. Функциональный баланс между членами сети имеет решающее значение для клеточного гомеостаза. Транскрипция регулируется на нескольких уровнях, таких как доступность хроматина в области промотора, сборка комплекса на стадии инициации и присоединения РНК-полимеразы, пауза, элонгация и терми-

нация. Последние данные свидетельствуют о том, что MYC, в первую очередь, участвует в высвобождении приостановленной РНК-полимеразы II и регулирует ее активность. Кроме того, связывание MYC приводит к ацетилированию гистонов и другим модификациям хроматина, способствующим активации транскрипции. Эти различные способы взаимодействия способствуют изменениям экспрессии примерно 2000 генов, большая часть которых регулирует промежуточный метаболизм [14].

Интегральные функции сети MYC зависят от связывания гетеродимерных комплексов членов сети с ДНК. Кооперативные или антагонистические взаимодействия между модульными гетеродимерами возникают в результате прямых взаимодействий между этими белками в локусах генамишени. Связывание многих из этих белков с ДНК было нанесено на карту в результате исследований в рамках проекта Encode ([www.encodeproject.org](http://www.encodeproject.org)). Модуль MYC-MAX связывается с тысячами генов, идентичность которых зависит

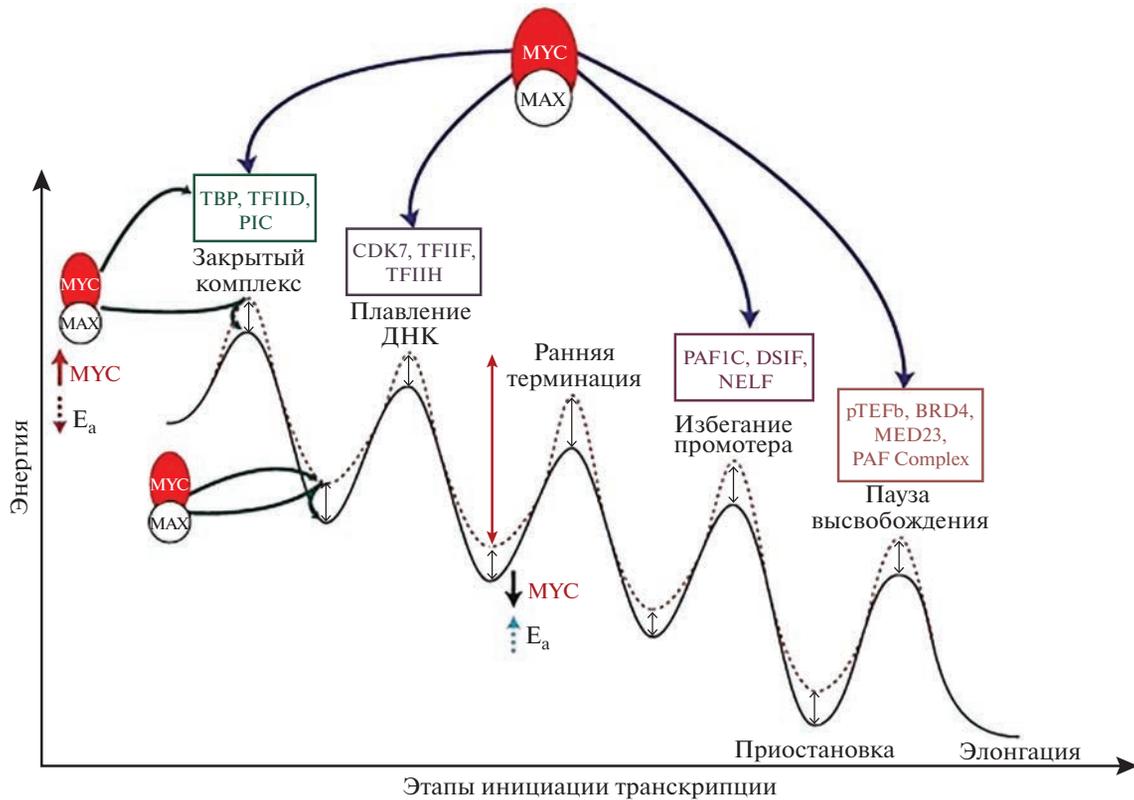


Рис. 4. Белок MYC регулирует энергетические потребности инициации транскрипции [9].

как от природы клеточного транскриптома, так и от количества белка MYC. Недавнее исследование показало, что кооперативный тип связывания с ДНК удивительно распространен, по оценкам, около 25000 различных пар факторов транскрипции могут быть связаны с геномной ДНК млекопитающих. Считается, что кооперативное связывание способствует наличию плотных кластеров факторов транскрипции, что наблюдается главным образом в областях, свободных от нуклеосом. Кроме того, стоит отметить, что сама сеть MYC принадлежит к более крупному суперсемейству факторов транскрипции bHLH, которые распознают ДНК E-боксы [1]. К ним относятся такие белки, как CLOCK-BMAL и NIF, функции которых влияют на сетевую активность MYC. Учитывая важность сети MYC, следует ожидать, что выяснение ее функциональных взаимодействий и интеграции с другими клеточными транскрипционными сетями приведет к более глубокому пониманию ее влияния на рост, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и внутриклеточный метаболизм [1].

Сеть MYC, влияя на клеточный цикл в мышечной ткани, ингибирует дифференцировку миоцитов, но также способствует пролиферации миоцитов и гипертрофии мышечных волокон. В общей сложности в миоцитах было выявлено 19354 пика связывания MYC, в то время как в миотубах – 1061 пик, что согласуется с постепен-

ным снижением уровня белка MYC в ядрах во время дифференцировки миоцитов [15]. MYC регулирует экспрессию десятков генов микроРНК и линкРНК (длинные межгенные некодирующие РНК). Выявлены четыре микроРНК, которые могут напрямую связываться с 3'-UTR мРНК MYC и ингибировать синтез белка, предполагая наличие петли отрицательной обратной связи между MYC и микроРНК во время дифференцировки миоцитов. Синтез участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки миоцитов линк-1369 и линк-2949 также регулируется MYC. Эти результаты раскрывают новые аспекты регуляции MYC развития скелетных мышц: в дополнение к регуляции экспрессии генов, кодирующих белки, MYC контролирует экспрессию некодирующих РНК [15].

#### Участие MYC в регуляции метаболизма при выполнении физических нагрузок

На протяжении многих лет регулярные физические упражнения признаны мощным средством поддержания и восстановления здорового функционирования физиологических систем организма человека. С растущим пониманием сложности физиологии человека, постоянно развивающимися методологическими возможностями изучения физических упражнений как профилактического или терапевтического средства, все более

осознается необходимость изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе действия ФН.

Физические упражнения вызывают большие, динамичные и воспроизводимые изменения в количестве метаболитов углеводного и липидного обмена в организме человека. Большинство этих метаболитов образуются в гликолизе и метаболических путях в митохондриях, которые являются мишенями транскрипционных адаптивных изменений к физическим упражнениям. Существует достаточно доказательств того, что физические упражнения влияют на экспрессию десятков генов одновременно [16]. Изменение экспрессии генов в различных тканях под влиянием ФН опосредуют разнообразные факторы: NRF1/2, AMPK, PGC-1 $\alpha$ , CREB, mTOR и другие [14, 17, 18]. Однако ни один из этих факторов не может адекватно объяснить одновременные, скоординированные и обратимые изменения физиологических и метаболических эффектов физических упражнений. Выдвинута гипотеза, которая предполагает, что сеть транскрипционных факторов MYC может в значительной степени объяснять адаптивные изменения, вызванные ФН, в мышцах и, что важно, в других жизненно важных органах посредством изменения концентрации лактата. Считается, что лактат образуется и окисляется непрерывно в мышечной и сердечной ткани и интегрирует внутриклеточный метаболизм [19]. Лактат представляет собой сигнальную молекулу [20, 21], влияющую на транскрипцию большого количества генов, регулирующих гликолитические и митохондриальные пути, управляемые сетью MYC. Сеть MYC является датчиком динамики лактата и эффектором экспрессии генов [16]. Фактор транскрипции NRF1, регулирующий митохондриальный биогенез, так же как MYC присоединяется к E-боксу ДНК. Вероятно, взаимодействие между сетью MYC и белками NRF1/2 может оказывать влияние на интеграцию гликолитических и митохондриальных путей в ответ на вызванные физическими упражнениями лактатные челноки. В свою очередь продукты повышенного метаболизма глюкозы и лактата во время и после ФН ( $H_2O_2$ , GSH,  $NAD^+$ ,  $NAD(P)^+$  и AcCoA), являющиеся вторичными мессенджерами, влияют на экспрессию генов сети MYC в ядре посредством эпигенетических механизмов (модификация гистонов) и модулируют его транскрипционную активность (рис. 5).

Внутриклеточный лактат образуется при окислении глюкозы в гликолизе либо транспортируется в клетку через монокарбоксилатный переносчик 1 (MCT1). Образование и удаление лактата контролируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ), изменяющей соотношение в клетке  $NAD^+/NADH$ , что, в свою очередь, влияет на статус GSH/GSSG. Сеть MYC также влияет на экспрессию цитохрома C и субъединицу 1 цитохромоксидазы (CO1). Ферменты ЛДГ и CO являются компонентами

митохондриального комплекса окисления лактата в скелетных мышцах, и их экспрессия усиливается лактатом. На рис. 5 можно видеть основные метаболические и регуляторные пути, которые изучались в двух типах клеток: миоцитах и эпителиальных клетках аорты [16]. Концепция лактатного челнока предполагает наличие трех функций лактата: 1) энергетического субстрата (преимущественно в клетках головного мозга, сердца, мышц, печени и почек), 2) предшественника глюконеогенеза в печени и почках и 3) сигнальной молекулы. Следует также отметить, что мРНК MYC в скелетных мышцах и кодируемый ею белок экспрессируются на очень низких уровнях и с коротким временем жизни (20–30 мин), в то время как физические упражнения значительно и быстро изменяют концентрацию лактата в крови (от 1 до 10 и более ммоль/л). Таким образом, интеграция метаболического (лактатного) оборота с быстро меняющейся сетью MYC и ее большим транскриптомом (2000 мРНК) в клетках-мишенях может составлять молекулярную основу для ассоциации физической активности и здоровья человека [16]. Функционирование лактатных челноков между скелетными мышцами и другими тканями организма при различных функциональных состояниях достаточно хорошо исследовано. Темпы и направление транспорта лактата зависят от физиологических условий и отражают не только регуляцию углеводного метаболизма, но и интеграцию углеводного и липидного обмена в организме человека [16].

До недавнего времени сеть MYC ассоциировалась, главным образом, с канцерогенными процессами и широким спектром онкологических патологий. Исследования последних лет, в которых используется общегеномный анализ функций MYC, выявили новые свойства этой сети. Сеть факторов транскрипции MYC является уникальной среди факторов транскрипции в модуляции большого числа генов, которые регулируют промежуточный метаболизм и клеточную пролиферацию. В настоящее время белок MYC рассматривается как мощный транскрипционный фактор, участвующий в эпигенетическом перепрограммировании, клеточной пластичности и быстром росте, а также в опухолевом генезе. Рак в скелетных мышцах встречается крайне редко, несмотря на выраженную и устойчивую индукцию MYC во время гипертрофии, вызванной ФН.

В дополнение к многоядерным мышечным волокнам мышечный компартмент заселен многочисленными резидентными и инфильтрующими мононуклеарными клетками. Поскольку большинство эпигенетических исследований скелетных мышц проводится на гомогенатах целых тканей, практически отсутствует информация о регуляторных процессах внутри мышечных волокон *in vivo* при их гипертрофии. В модели на генетически модифицированных мышцах с флуоресцентно

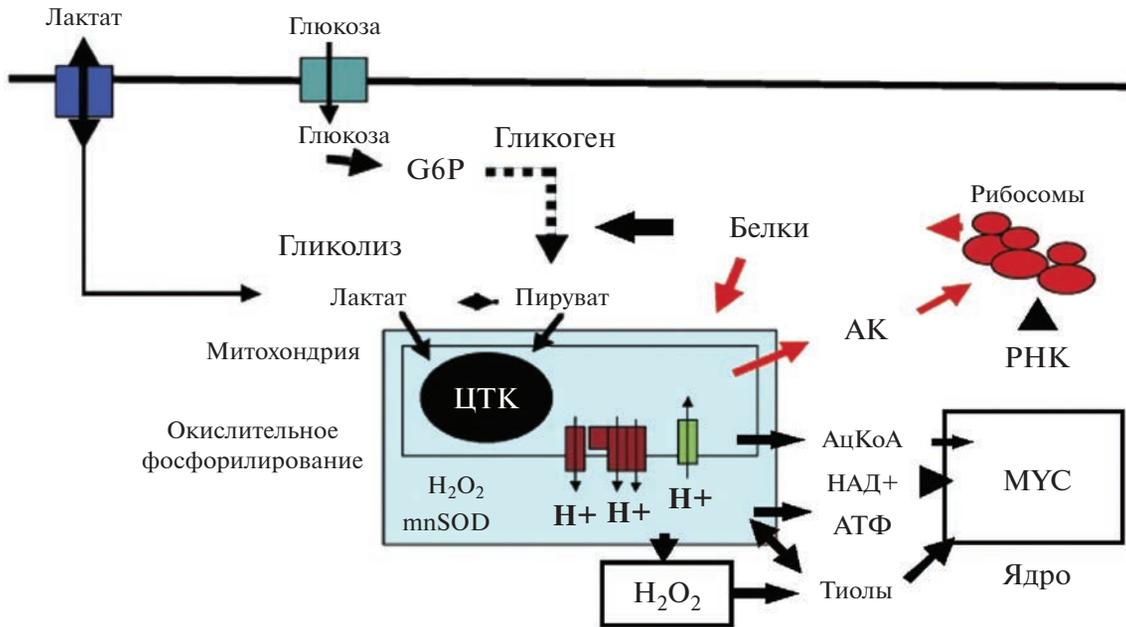


Рис. 5. Метаболизм лактата модулирует сеть MYC [16].

мечеными миоцитами, подвергшихся острой механической перегрузке подошвенной мышцы, провели анализ CpG сайтов метилирования ДНК в мышечных волокнах и интерстициальных клетках [22]. В очищенных миоцитах после перегрузки обнаружено гипометилирование промоторных областей генов факторов, которые сходятся на главном регуляторе мышечного роста mTOR. Значительное гипометилирование *Rheb*, *Rictor*, *HDAC1* и *HDAC2*, в дополнение к основному усилителю биогенеза рибосом *MYC*, свидетельствует об эпигенетической регуляции гипертрофической передачи сигналов в мышечных волокнах, которая может лежать в основе долгосрочного ответа на нагрузку. Вместе с тем следует иметь в виду, что сверхэкспрессия *MYC* достаточна для стимуляции биогенеза рибосом скелетных мышц и синтеза белка без активации mTORC1 [23].

Данные РНК-секвенирования определяют раннюю фазу процессов роста в дифференцированных мышечных волокнах. Более низкая экспрессия генов, связанных с окислительным метаболизмом, во время начала быстрого роста мышц обусловлена изменениями транскрипции и стабильности мРНК и происходит конкретно в миоцитах [24]. Сопоставление полученных данных в анализах выявило недооцененную роль мышечного волокна в ремоделировании внеклеточного матрикса во время адаптации к гипертрофии, а также вклад эпигенетически связанной экспрессии генов, обуславливающей большую стабильность мРНК в мышцах. Кроме того, были идентифицированы ключевые гены, которые активно транскрибируются в миоцитах во время роста мышц, такие как *RUNX1* (регулирует мышечную

массу и участвует в биогенезе рибосом) и *ANKRD1*. Белок ANKRD1 прикрепляет титин к тонкому филаменту, регулирует пассивную силу и защищает саркомер от механических повреждений. Сеть транскрипционных факторов MYC участвует в многочисленных процессах, инициирующих экспрессию генов во время ранней стадии роста мышечных волокон. Так, кратковременная индукция белка MYC в мышцах подавляет активность *REVERBA*, *REVERBB* и *MYH2* при одновременном увеличении активности *RPL3*, повторяя экспрессию генов в миоцитах во время гипертрофии. Полученные результаты позволяют рассматривать MYC в качестве основного регулятора быстрого ремоделирования мышечных волокон в процессе гипертрофии [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в последние годы результаты исследований многочисленных функций белка MYC, убедительно свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия MYC, вызванная ФН, осуществляется на транскрипционном и эпигенетическом уровне с участием низкомолекулярных метаболитов (лактат), образующихся в процессе усиления промежуточного метаболизма. Таким образом, именно систематические ФН вызывают сверхэкспрессию MYC, который регулирует различные клеточные процессы в скелетных мышцах, включая пролиферацию и метаболизм, что способствует сохранению и поддержанию здорового образа жизни человека.

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

**Вклад авторов в публикацию.** И.В. Астратенкова, В.А. Рогозкин – сбор и анализ литературных источников, Н.Д. Гольберг – редактирование и техническое оформление рукописи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carroll P.A., Freie B.W., Mathsearaja H., Eisenman R.N. The MYC transcription factor network: balancing metabolism, proliferation, and oncogenesis // *Front. Med.* 2018. V. 12. № 4. P. 412.
2. Conacci-Sorrell M., McFerrin L., Eiesenman R.N. An overview of MYC and its interactome // *Cold Spring Harb. Perspect.* 2014. V. 4. № 1. P. a014357.
3. Thomas L.R., Wang Q., Grieb B.C. et al. Interaction with WDR5 promotes target gene recognition and tumorigenesis by MYC // *Mol. Cell.* 2015. V. 58. № 3. P. 440.
4. Kotekar A., Singh A.K., Devaiah B.N. BRD4 and MYC: power couple in transcription and disease // *FEBS J.* 2022. <https://doi.org/10.1111/febs.16580>
5. Devaiah B.N., Mu J., Akman B. et al. MYC protein stability is negatively regulated by BRD4 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. № 24. P. 13457.
6. Imran A., Moyer B.S., Kalina D. et al. Convergent alterations of protein hub produce divergent effects within a binding site // *ACS Chem. Biol.* 2022. V. 17. № 6. P. 1586.
7. Farrell A.S., Sears R.S. MYC degradation // *Cold Spring Harb. Perspect.* 2014. V. 4. № 3. P. a014365.
8. Chen Y., Sun X.X., Sears R.C., Dai M.S. Writing and erasing MYC ubiquitination and SUMOylation // *Genes Dis.* 2019. V. 6. № 4. P. 359.
9. Das S.K., Lewis B.A., Levens D. MYC: a complex problem // *Trends Cell. Biol.* 2022. V. 33. № 3. P. 235.
10. Greib B.C., Eischen C.M. MTBP and MYC: a dynamic duo in proliferation, cancer, and aging // *Biology (Basel).* 2022. V. 11. № 6. P. 881.
11. Endres T., Solvie D., Heidelberger J.B. et al. Ubiquitylation of MYC couples transcription elongation with double-strand break repair at active promoters // *Mol. Cell.* 2021. V. 81. № 4. P. 830.
12. Das S.K., Kuzin V., Cameron D.P. et al. MYC assembles and stimulates topoisomerases 1 and 2 in a topoisome // *Mol. Cell.* 2022. V. 82. № 1. P. 140.
13. Nie Z., Guo C., Das S.K. et al. Dissecting transcriptional amplification by MYC // *Elife.* 2020. V. 9. P. e52483.
14. Patange S., Ball D.A., Wan Y. et al. MYC amplifies gene expression through global changes in transcription factor dynamics // *Cell Rep.* 2022. V. 38. № 4. P. 110292.
15. Luo W., Chen J., Li L. et al. c-MYC inhibits myoblast differentiation and promotes myoblast proliferation and muscle fiber hypertrophy by regulating the expression of its target genes, miRNAs and lincRNAs // *Cell Death. Differ.* 2019. V. 26. № 3. P. 426.
16. Gohil K., Brooks G.A. Exercise tames the wild side of the MYC network: a hypothesis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 303. № 1. P. E18.
17. Jolma A., Yin Y., Nitta K.R. et al. DNA-dependent formation of transcription factor pairs alters their binding specificity // *Nature.* 2015. V. 527. № 7578. P. 384.
18. Morgunova E., Taipale J. Structural perspective of cooperative transcription factor binding // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2017. V. 47. P. 1.
19. Brooks G.A., Arevalo J.A., Osmond A.D. et al. Lactate in contemporary biology: a phoenix risen // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 5. P. 1229.
20. Brooks G.A., Curl C.C., Leija R.G. et al. Tracing the lactate shuttle to the mitochondrial reticulum // *Exp. Mol. Med.* 2022. V. 54. № 9. P. 1332.
21. Xue X., Liu B., Hu J. et al. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule // *Nutr. Metab. (Lond).* 2022. V. 19. № 1. P. 52.
22. Von Walden F., Rea M., Mobley C.B. et al. The myonuclear, DNA methylome in response to an acute hypertrophic stimulus // *Epigenetics.* 2020. V. 15. № 11. P. 1151.
23. Mori T., Ato S., Knudsen J.R. et al. c-MYC overexpression increases ribosome biogenesis and protein synthesis independent of mTORC1 activation in mouse skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. V. 321. № 4. P. E551.
24. Murach K.A., Liu Z., Jude B. et al. Multi-transcriptome analysis following an acute skeletal muscle growth stimulus yields tools for discerning global and MYC regulatory networks // *J. Biol. Chem.* 2022. V. 298. № 11. P. 102515.

## Regulation of Gene Expression by the MYC Transcription Factor Network during Exercise

I. V. Astratenkova<sup>a, \*</sup>, N. D. Golberg<sup>b</sup>, V. A. Rogozkin<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Physical Culture, St. Petersburg, Russia

\*E-mail: astratenkova@mail.ru

The results obtained in recent years on numerous functions of the MYC protein convincingly indicate that MYC overexpression induced by physical activity occurs at the transcriptional and epigenetic levels with the participation of low molecular weight metabolites formed during the enhancement of intermediate metabolism. The current hypothesis proposes that MYC network of transcription factors may account substantially for the exercise-induced adaptive changes in muscle and other vital organs through changes in lactate dynamics. This review presents the MYC transcription factor network that is involved in cell cycle regulation, growth, proliferation, and cell metabolism.

**Keywords:** MYC, metabolism, skeletal muscle, physical activity.

## ПАМЯТИ ДЕБОРЫ АРОНОВНЫ ФАРБЕР

DOI: 10.31857/S0131164623700315, EDN: PBHDEQ



22 марта 2023 г. на 99 году жизни после тяжелой и продолжительной болезни не стало Деборы Ароновны Фарбер. Дебора Ароновна – советский и российский ученый нейрофизиолог, психолог и педагог, доктор биологических наук (1968 г.), профессор (1971 г.), академик РАО (1992 г.), член редакционной коллегии журнала “Физиология человека”.

В 1947 г. Дебора Ароновна успешно окончила биолого-почвенный факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, где делала первые шаги в науке под руководством выдающихся ученых – физиологов Михаила Георгиевича Удельнова и Владимира Сергеевича Русинова, о которых она часто вспоминала. Дебора Ароновна говорила, что обязана своим учителям не только выбором научного направления – физиологии, но и преданностью своему делу. Как ученый-исследователь Дебора Ароновна прошла долгий путь. После окончания МГУ работала в токсикологической лаборатории Института питания АМН СССР, заведовала вивариумом Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко АМН СССР с 1949 по 1954 гг.; с 1954 г. проработала два года ассистентом кафедры анатомии и физиологии Белорусской сельскохозяйствен-

ной академии, а в 1956 г. вернулась младшим научным сотрудником в Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. После защиты в 1957 г. кандидатской диссертации перешла на работу в НИИ акушерства и гинекологии Минздрава СССР, где подготовила и защитила в 1968 г. докторскую диссертацию.

В сентябре 1964 г. Дебора Ароновна по приглашению Акопа Арташесовича Маркосяна пришла в возглавляемый им Институт возрастной физиологии и физического воспитания АПН СССР, и стала первой заведующей лабораторией возрастной нейрофизиологии, которой руководила 35 лет.

Почти 60 лет жизни Деборы Ароновны неразрывно связаны с Институтом возрастной физиологии Российской академии образования. Научная концепция исследований Деборы Ароновны основана на системном подходе к онтогенетическому развитию мозговых механизмов познавательных процессов.

Сочетание электрофизиологических методов оценки деятельности мозга ребенка с показателями нейронной активности в модельных экспериментах на животных, а также результатами психологического и нейропсихологического обследования детей с рождения до 16–17 лет, привели к созданию нового направления и научной школы – возрастной нейрофизиологии, в основе которого лежат исследования нейрофизиологических механизмов познавательного развития детей.

Д.А. Фарбер – автор более 250 научных работ, монографий и учебных пособий, лауреат премии А.А. Ухтомского (2003 г.), чьи идеи о доминанте она развивала и продолжала в своих исследованиях. Многолетнюю научную деятельность Дебора Ароновна сочетала с педагогической. На ее учебниках по возрастной физиологии и психофизиологии выросло не одно поколение физиологов, психологов и педагогов.

Лекции, которые читала Дебора Ароновна для студентов и специалистов, пользовались неизменной популярностью. Она умела заразить аспирантов, соискателей и учеников своими идеями и энтузиазмом, была душой лаборатории, переживала за коллег и всегда помогала в трудных ситуациях. А ее преданность науке всегда была примером для молодых сотрудников.

На протяжении свыше 25 лет Дебора Ароновна была членом редакционной коллегии журнала “Физиология человека”. Ее экспертный взгляд и

научная объективность всегда были доброжелательны и нацелены на улучшение публикаций, на поиск новых идей и открытий, на поддержку молодых поколений исследователей. Неоценимы ее замечания и советы, высказываемые во время обсуждения материалов очередного номера журнала в ходе заседаний редколлегии.

Дебора Ароновна навсегда останется для нас примером человечности, неравнодушия, искренности, и внимания к людям, которые вызвали неизменное уважение и любовь окружающих.

Светлая память о Деборе Ароновне Фарбер будет жить в наших сердцах!

*Редакционная коллегия  
журнала “Физиология человека”.*

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ

### *Уважаемые авторы!*

Обращаем Ваше внимание на правила оформления рукописей для журнала “Физиология человека”

### ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ:

Для подачи рукописи в редакцию должны быть **подписи всех авторов** (как согласие на участие в подготовке результатов исследований к публикации), а также **официальное направление учреждения** (где работают авторы).

Одним из обязательных условий публикации в журнале “Физиология человека” является соблюдение **авторской этики**.

“Физиология человека”/”Human Physiology” является членом Committee on Publication Ethics (COPE) и в обязательном порядке проверяет все входящие рукописи на предмет некорректного заимствования в системе **Антиплагиат**. Для экспериментальных и клинических статей допустимый уровень заимствования не должен превышать 25%, для обзорных – не более 30%.

• **ОБЪЕМ РУКОПИСИ:** обобщающих теоретико-экспериментальных и обзорных работ, а также экспериментальных – не более одного авторского листа (т.е. 40000 знаков), включая список цитированной литературы, таблицы и подписи к рисункам; методических и кратких сообщений – до 9000 знаков. Рукописи большего размера, присланные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

• **ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ:** перед статьей ставится индекс УДК, после помещаются заглавие, инициалы и фамилии авторов, название учреждений, *E-mail* автора для связи с редакцией и издательством, а также читателей с авторским коллективом. Обязательна краткая **аннотация и ключевые слова** на русском языке, а также **перевод аннотации на английский язык**, включая название статьи, фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа и ключевые слова.

Изложение материала в статье экспериментального характера строится в определенном порядке: краткое **ВВЕДЕНИЕ, МЕТОДИКА, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ** (возможно объединение с результатами в одном разделе), **ЗАКЛЮЧЕНИЕ/ ВЫВОДЫ, СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**, английская аннотация, таблицы, подписи к рисункам. Рукопись предоставляется в формате DOC, размер шрифта 12–14, через 1.5 интервала.

• **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** составляется в **порядке цитирования** (в статье литература дается нумерацией в квадратных скобках, например [1]). Для журнальных статей указываются: фамилии и инициалы авторов *курсивом* (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции, как в списке литературы, так и в тексте), если авторов – 4, то указываются все, а если 5 и более – то указываются фамилии первых трех авторов, а затем “и др.” или “et al.”, название статьи, название журнала, год, том (Т.), выпуск (Вып.), номер (№), начальная страница (С.).

### *Важные требования к библиографии статей на русском языке:*

1. Если цитируется статья из журнала, переводящегося на английский язык и/или, может быть найдена в международных текстовых базах данных (Pubmed/WoS/Scopus) ссылку необходимо указывать в списке литературы в двух вариантах используя переводное название статьи и журнала ИЛИ транслитерацию в том виде, как представлено в текстовых базах данных.

### *Образец:*

1. *Капилевич Л.В., Ложкина М.Б., Кривошеков С.Г.* Электрофизиологические характеристики нервно-мышечной системы у спортсменов в тренировочном процессе силовой направленности // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 4. С. 51.  
*Kapilevich L.V., Lojkina M.B., Krivoschekov S.G.* Electrophysiological neuromuscular systemic characteristics of athletes in power training // Human Physiology. 2016. V. 42. № 4. P. 392.

### *или:*

1. *Гурфинкель В.С., Дебрева Е.Е., Левик Ю.С.* Роль внутренней модели в восприятии положения и планировании движения // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 5. С. 769.  
*Gurfinkel V.S., Debreva E.E., Levik Y.S.* [Role of internal model in the position perception and planning of arm

movement] // *Fiziologiya Cheloveka*. 1986. V. 12. № 5. P. 769.

2. Если цитируется статья из журнала, который НЕ полностью переводится на английский язык и журнал НЕ включен в международные текстовые базы данных, но по требованиям журнала заглавие и абстракт статьи переводятся авторами на английский язык, ссылку необходимо указывать в списке литературы в двух вариантах, используя транслитерацию и заглавие статьи на английском языке. При этом следует второй вариант выделить.

#### Образец:

1. *Гурфинкель В.С., Дебрева Е.Е., Левик Ю.С.* Роль внутренней модели в восприятии положения и планировании движения // *Физиология человека*. 1986. Т. 12. № 5. С. 769.

*Gurfinkel V.S., Debreva E.E., Levik Y.S.* [Role of internal model in the position perception and planning of arm movement] // *Fiziologiya Cheloveka*. 1986. V. 12. № 5. P. 769.

3. Для монографий и сборников указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания, издательство, год, страница. Ссылка указывается на двух языках, если это перевод с английского, при этом следует второй вариант выделить.

#### Образец:

1. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М., 1999. 864 с.

*Sherlock Sh., Dooley G.* Diseases of the liver and biliary system. Moscow, 1999. 864 p.

4. Если цитируется статья, малопредставленная в текстовых базах данных, необходимо к ссылке добавлять DOI или ссылку на интернет ресурс (PMID).

5. Не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, т.е. опубликованной за 5 последних лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией).

6. Настоятельно просим ссылаться на работы, опубликованные в журнале “Физиология человека”, но цитирование не должно превышать 15%.

7. Самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

8. В библиографических ссылках на диссертации и авторефераты необходимо указывать их тип (канд., докт.), город и год.

9. Ссылки на Интернет-ресурсы (URL), патенты на изобретения и научные отчеты **не выносятся** в список литературы, а даются в тексте в круглых скобках с указанием ссылки, авторов, № и даты.

• **ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ** рубрики должны быть представлены после заключения по данному шаблону:

*Этические нормы.* Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрены локальным этическим комитетом «\_\_\_\_\_» **(ОБЯЗАТЕЛЬНО УКАЗАТЬ учреждение и город!!!)**.

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

*Финансирование работы.* В этом разделе упомянуть гранты, которыми поддержано исследование.

*Благодарности.* Общая информация о любой помощи в проведении и подготовке статьи.

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

*Вклад авторов в публикацию.* В этом разделе необходимо указать роль каждого автора в подготовке публикации.

• *Иллюстрации* принимаются высокого разрешения не менее **300 dpi** (не более пяти), в отдельных файлах только в формате TIFF или JPEG. Иллюстрации должны иметь размеры, соответствующие их информативности: **8–8.5 см** (на одну колонку), либо **17–17.5 см** (на две колонки). В тексте указываются только ссылки на рисунки, н/р: (рис. 1). На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи, где **не допускается** воспроизведение небуквенных и нецифровых знаков (квадраты, кружки и т. д.), используемых на рисунке.

Подробное описание: <https://www.pleiades.online/ru/authors/guidlines/prepare-electronic-version/images/>

• *Оформление подписей к рисункам:* порядковый номер рисунка, его название и объяснение значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений.

• *Контакты.* На последней странице должны быть указаны телефоны с кодами городов и адреса авторов, а также действующий адрес электронной почты для оперативной связи.

**Несоблюдение этих требований может стать причиной отклонения или задержки выхода статьи!**

Дополнительную информацию смотрите на сайтах:

<https://www.pleiades.online/ru/authors/guidlines/>

<http://sciencejournals.ru/journal/chelfiz/>