

ISSN 0131-1646

Том 50, Номер 5

Сентябрь - Октябрь 2024



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 50, номер 5, 2024

Сентябрь—Октябрь

Локализация точек поворота при ритмическом движении звукового образа <i>Л. Б. Шестопалова, Е. А. Петропавловская, Д. А. Саликова, П. И. Летягин</i>	3
<i>Val66met</i> полиморфизм гена <i>BDNF</i> и интеллектуальная насыщенность среды профессиональной деятельности: ассоциации со скоростными характеристиками когнитивной деятельности при старении <i>Н. В. Вольф, Е. Ю. Приводнова</i>	13
Влияние дополнительной весовой нагрузки на функцию внешнего дыхания <i>М. О. Сегизбаева, Б. А. Максименко, Ю. Н. Королев, Н. П. Александрова</i>	21
Оценка параметров внешнего дыхания человека в условиях моделированной лунной гравитации и микрогравитации <i>А. А. Пучкова, В. П. Катунцев, А. В. Шпаков, Д. М. Ставровская, Г. К. Примаченко, В. М. Баранов</i>	29
Адренореактивность β_1 -адренорецепторов миокарда человека при ИБС с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка и ее взаимосвязь со структурно-функциональными параметрами сердца <i>С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева, Э. Ф. Муслимова, В. А. Корепанов, В. В. Затолокин, Ш. Д. Ахмедов</i>	41
Изменения основного обмена у экипажа в условиях восьмимесячной изоляции в герметичном объекте с умеренно гиперкапнической искусственной газовой средой. Сообщение 1 <i>А. В. Демин, Р. Н. Зарипов</i>	54
Исследование протеома крови для оценки регуляции ангиогенеза у космонавтов после завершения полета <i>И. Н. Гончаров, Л. Х. Пастушкова, А. Г. Гончарова, Д. Н. Каширина, И. М. Ларина</i>	65
Метод определения лактатного анаэробного порога при выполнении челночного бегового теста <i>Е. М. Калинин, В. А. Кузьмичёв</i>	76
Прогнозирование профессиональной успешности работника в условиях воздействия трудовых нагрузок: новый подход <i>Г. В. Жукова, О. С. Сутормин, Л. В. Степанова, В. А. Кратасюк</i>	87
Повышенные концентрации дофамина в крови и состояние иммунной системы у практически здоровых жителей северных территорий <i>Л. К. Добродеева, А. В. Самодова, В. П. Патракеева, С. Н. Балашова, М. Ю. Стрекаловская</i>	95
Прогнозирование исхода термической травмы по динамике соотношения натрия/калий крови <i>А. В. Алехнович, А. В. Лазарев, С. Л. Ведерникова, М. Р. Исмагилов, П. С. Маркевич</i>	106

ОБЗОРЫ

Миокины как фактор физиологического воспаления <i>А. Н. Захарова, К. Г. Милованова, С. Г. Кривошеков, Л. В. Капилевич</i>	113
--	-----

CONTENTS

Vol. 50, No. 5, 2024

September–October

Localization of Turn Points in the Rhythmic Movement of Sound Image <i>L. B. Shestopalova, E. A. Petropavlovskaya, D. A. Salikova, P. I. Letyagin</i>	3
Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene and Work Intellectual Complexity: Associations with Speed Characteristics of Cognitive Activity in Aging <i>N. V. Volf, E. Yu. Privodnova</i>	13
The Effect of Added Mass on Pulmonary Function <i>M. O. Segizbaeva, B. A. Maksimenko, Yu. N. Korolyov, N. P. Aleksandrova</i>	21
Assessment of Human External Respiration Parameters in Simulated Lunar Gravity and Microgravity <i>A. A. Puchkova, V. P. Katuntsev, A. V. Shpakov, D. M. Stavrovskaya, G. K. Primachenko, V. M. Baranov</i>	29
Betal-Adrenoreceptor Reactivity of Human Myocardium in Ischemic Heart Disease with Preserved and Reduced Ejection Fraction of Left Ventricular and ITS Relationship with Structural and Functional Parameters of the Heart <i>S. A. Afanasiev, D. S. Kondratieva, E. F. Muslimova, V. A. Korepanov, V. V. Zatolokin, Sha. D. Akhmedov</i>	41
Changes in the Basic Metabolic Rate of the Crew under conditions of Eight Months Isolation in a Hermetic Object with a Moderately Hypercapnic Artificial Gas Environment. Message 1 <i>A. V. Demin, R. N. Zaripov</i>	54
Blood Proteome Study to Assess the Regulation of Angiogenesis in Cosmonauts After the End of the Flight <i>I. N. Goncharov, L. H. Pastushkova, A. G. Goncharova, D. N. Kashirina, I. M. Larina</i>	65
Method for Determining the Lactate Anaerobic Threshold during the Shuttle Run Test <i>E. M. Kalinin, V. A. Kuzmichev</i>	76
Forecast of Professional Success of Employee under Stress Factor: A New Approach <i>G. V. Zhukova, O. S. Sutormin, L. V. Stepanova, V. A. Kratasyuk</i>	87
Increased Concentrations of Dopamine in the Blood and the State of the Immune System in Practically Healthy Residents of the Northern Territories <i>L. K. Dobrodeeva, A. V. Samodova, V. P. Patrakeeva, S. N. Balashova, M. Yu. Strekalovskaya</i>	95
Predicting the Outcome of Thermal Injury Based on the Dynamics of the Blood Sodium/Potassium Ratio <i>A. V. Alekhnovich, A. V. Lazarev, S. L. Vedernikova, M. R. Ismagilov, P. S. Markevich</i>	106

REVIEWS

Myokines as a Factor of Physiological Inflammation <i>A. N. Zakharova, K. G. Milovanova, S. G. Krivoshchekov, L. V. Kapilevich</i>	113
---	-----

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТОЧЕК ПОВОРОТА ПРИ РИТМИЧЕСКОМ ДВИЖЕНИИ ЗВУКОВОГО ОБРАЗА

© 2024 г. Л. Б. Шестопалова*, Е. А. Петропавловская, Д. А. Саликова, П. И. Летягин

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

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

Поступила в редакцию 24.05.2024 г.

После доработки 02.07.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Исследовали локализацию точек старта и поворота при ритмическом движении звукового образа, созданном путем моделирования бинауральных биений (ББ) широкополосных сигналов. Стимулы для моделирования ББ содержали начальный и конечный неподвижные участки и участок циклического движения между ними. Пространственные эффекты создавались путем изменений межушной задержки (ΔT). Во время эксперимента испытуемые оценивали положение концов траектории движения или положение неподвижных реперов с помощью графического планшета. Установлено, что интеграционная способность бинауральной слуховой системы существенно влияла на восприятие ритмического движения звукового образа. Результаты показали, что при мгновенном переключении между неподвижными участками воспринимаемое положение концов траекторий (точек старта, точек поворота) совпадало с положением реперов. При плавном движении между теми же крайними значениями наблюдалось смещение положения концов траекторий: точки поворота локализовались дальше от реперов по сравнению с точками старта при всех положениях траекторий в пространстве. Критическим фактором, определяющим локализацию концов траектории, являлось время нахождения звукового образа вблизи точки поворота. Полученные закономерности были значительно выражены в центральной области акустического пространства по сравнению с периферической.

Ключевые слова: бинауральные биения, циклическое движение, широкополосные сигналы, траектория движения, локализация звука.

DOI: 10.31857/S0131164624050015, **EDN:** AORDFG

Способность определять положение движущихся источников звука является важнейшим аспектом пространственного восприятия. Исследования в этой области традиционно фокусировались на обнаружении или распознавании движения. Психофизические измерения в таких экспериментах были относительными, поскольку опирались на сравнение слушателем тестового стимула с эталонным. Типичным примером этого подхода являются измерения минимального различимого угла движения (*minimum audible movement angle, МАМА*) [1].

Меньшее количество работ основывалось на локализационных задачах, в которых воспринимаемое положение источника звука или звукового образа измеряется в радиальных координатах. Направление на источник звука в горизонтальной и вертикальной плоскостях (азимут и элевация) измеряют в градусах, а расстояние до источника звука (приближение и удаление) — в метрах. В условиях дихотической стимуляции установлено соответствие между величиной межушных различий

по времени (ΔT) и интенсивности (ΔI) с азимутальным положением звукового образа [2]. В свободном звуковом поле при движении источника звука в горизонтальной плоскости было показано угловое смещение воспринимаемого положения стимула относительно объективного (напр., [3]). В условиях дихотической стимуляции отсутствует объективно заданное положение сигналов, поэтому при локализации движущихся звуковых образов для сравнения используется воспринимаемое положение неподвижного реперного стимула, имеющего такие же локализационные параметры, как начальные или конечные точки траекторий движения. В частности, в работах [4, 5] в дихотических условиях было показано смещение воспринимаемого положения движущихся стимулов относительно неподвижных. В настоящей работе также применяется этот подход.

Быстродействие и инерционность пространственного слуха в отношении движущихся источников звука определяется интеграционной

способностью бинауральной слуховой системы при обработке информации, поступающей от ушей. Согласно концепции временного интегрирования, пространственное ощущение, возникающее в каждый отдельный момент, является средневзвешенной величиной ощущений от текущего и прошлых событий [1, 6–8]. Интегрирование лежит в основе сглаживающей функции бинауральной системы, которая оказывает разное воздействие на сигналы с разным паттерном межшумных различий.

Достижения современной нейрофизиологии вновь актуализировали применение феномена бинауральных биений, в том числе циклического движения, для изучения инерционных свойств пространственного слуха. ББ — это периодические изменения громкости или циклическое движение звукового образа от одного уха к другому, возникающие в условиях дихотической подачи звуковых сигналов. В классическом варианте парадигма ББ предполагает предъявление на два уха тональных сигналов, немного различающихся по частоте. ББ воспринимаются как циклические перемещения звукового образа только при различиях между частотами двух тонов порядка 1–3 Гц [3, 9]. При дихотической стимуляции шумовыми стимулами в парадигме ББ было показано, что перемещение звукового образа в таком случае различается более отчетливо, чем при использовании тональных стимулов [10]. Для настоящего исследования были созданы шумовые стимулы, содержащие циклическое движение. Для оценки действия сглаживающей функции сравнили восприятие двух паттернов изменений положения — плавного линейного движения и мгновенного скачкообразного перемещения.

В последние десятилетия многие психофизические исследования реакции на движение проводятся на основе парадигмы отсроченного движения, предполагающей разнесение во времени момента включения стимула и момента начала движения. Исходно такой способ стимуляции применялся в электрофизиологии, поскольку позволял получать вызванные потенциалы на начало движения (*motion-onset response*, *MOR*) как на отдельное слуховое событие, без перекрывания с вызванными ответами на включение сигнала [11, 12]. Стимул с отсроченным движением обычно состоит из неподвижного участка длительностью не менее 500 мс, за которым без паузы следует участок движения. В конце стимула также может быть добавлен неподвижный участок. С перцептивной точки зрения звуковые стимулы с отсроченным движением воспринимаются как один непрерывный звуковой образ, изменяющий свое положение в пространстве.

В настоящей работе при моделировании ББ также используется парадигма отсроченного движения: участок циклического движения заключен между неподвижными участками с одинаковыми пространственными характеристиками. Стимул

перемещается от места расположения начального неподвижного участка до точки поворота и возвращается к началу. Такой цикл повторяется несколько раз и завершается еще одним неподвижным участком, расположенным там же, где и начальный. Таким образом, каждая траектория заключена между положением неподвижного участка на одном конце и точкой поворота на другом. Можно предполагать, что включение и выключение стимула в большей мере привлекают произвольное внимание слушателя, чем смены направления движения в средней части сигнала. Пространственное внимание и наличие неподвижных фрагментов могут оказывать существенное влияние на локализацию и вносить вклад в отличие смещения воспринимаемого положения точек поворота от смещения концов траекторий относительно реперов.

Задача данной работы — исследовать смещение крайних точек траекторий относительно положения реперных стимулов при разной локализации траекторий в пространстве и при разных паттернах изменения межшумных различий по времени. Эти данные позволят оценить влияние бинаурального сглаживания на локализацию неподвижных участков сигнала и участков движения.

МЕТОДИКА

Условия эксперимента и испытуемые. В экспериментах принимали участие 22 праворуких испытуемых в возрасте от 18 до 45 лет с нормальным слухом (по данным тональной аудиометрии) и без истории неврологических заболеваний (по отчетам испытуемых). Группа включала 12 мужчин и 10 женщин, средний возраст 27 ± 7 лет; 17 слушателей были наивными, а пятеро имели опыт участия в слуховых экспериментах. Во время экспериментов испытуемые располагались в кресле внутри экранированной звукоизолированной камеры, и им дихотическим способом предъявляли звуковые сигналы. В исследовании чередовались активные серии с определением воспринимаемого положения сигналов и пассивные серии с регистрацией электроэнцефалограммы при прослушивании тех же сигналов. Исследование с участием каждого испытуемого проводили в течение 3–4 экспериментальных дней (в удобном для испытуемого режиме) по 2–4 ч работы, с перерывами на отдых по требованию. Активные серии занимали приблизительно четверть экспериментального времени. В данной работе рассматривали только результаты психофизического эксперимента в активных сериях.

Стимулы. В условиях моделирования ББ стимулы содержали начальный и конечный неподвижные участки и участок циклического движения между ними (рис. 1, А). Пространственные эффекты создавали при помощи изменений межшумной задержки (ΔT). На начальном и конечном участках

величина ΔT принимала одно из постоянных значений: ± 800 , ± 400 или 0 мкс в разных стимулах. Интенсивность сигнала на начальном участке плавно нарастала, а на конечном участке плавно спадала по косинусоидальному закону в течение 500 мс, чтобы минимизировать влияние включения и выключения на локализацию сигнала. Движение каждого стимула начиналось в месте расположения начального участка, достигало максимального удаления от него — точки поворота, величина ΔT в которой отличалась от исходной на 800 мкс. Затем стимул возвращался к началу, цикл повторялся несколько раз и завершался неподвижным участком там же, где начинался. Концы каждой траектории имеют названия — “точка старта” (расположенная в области неподвижных участков) и “точка поворота” (наиболее удаленная от неподвижных участков).

Для оценки влияния положения неподвижных участков на воспринимаемую длину траекторий были созданы три пары траекторий (рис. 1, Б): с точкой старта в центре (ЦЛ и ЦП), с точкой старта левее или правее центра (ЛП и ПЛ), с точкой старта около левого или правого уха (ЛЦ и ПЦ).

Расположение точек поворота показано на рис. 1, Б стрелками.

Исходным сигналом служил отрезок белого шума, синтезированного с частотой дискретизации 96 кГц и фильтрованного в полосе 100 – 1300 Гц. На его основе созданы следующие виды дихотических стимулов длительностью 9000 мс:

1. Стимулы, моделирующие плавное циклическое движение по азимуту между двумя фиксированными положениями, соответствовавшими $\Delta T = \pm 800$, ± 400 или 0 мкс. В средней части стимула (между неподвижными участками) величина ΔT изменялась линейно на 800 мкс за 500 мс (относительно ΔT начального участка), а затем возвращалась к исходному значению за следующие 500 мс. Такой цикл изменений ΔT с периодом 1000 мс повторялся 8 раз. Смена направления движения на противоположное происходила каждые 500 мс. Данный сигнал обозначается в дальнейшем как “линейный” (Лин).

2. Стимулы, моделирующие циклическое мгновенное перемещение звукового образа. В этом случае в средней части сигнала величина ΔT изменялась мгновенно (относительно ΔT начального участка) на 800 мкс и оставалась постоянной в

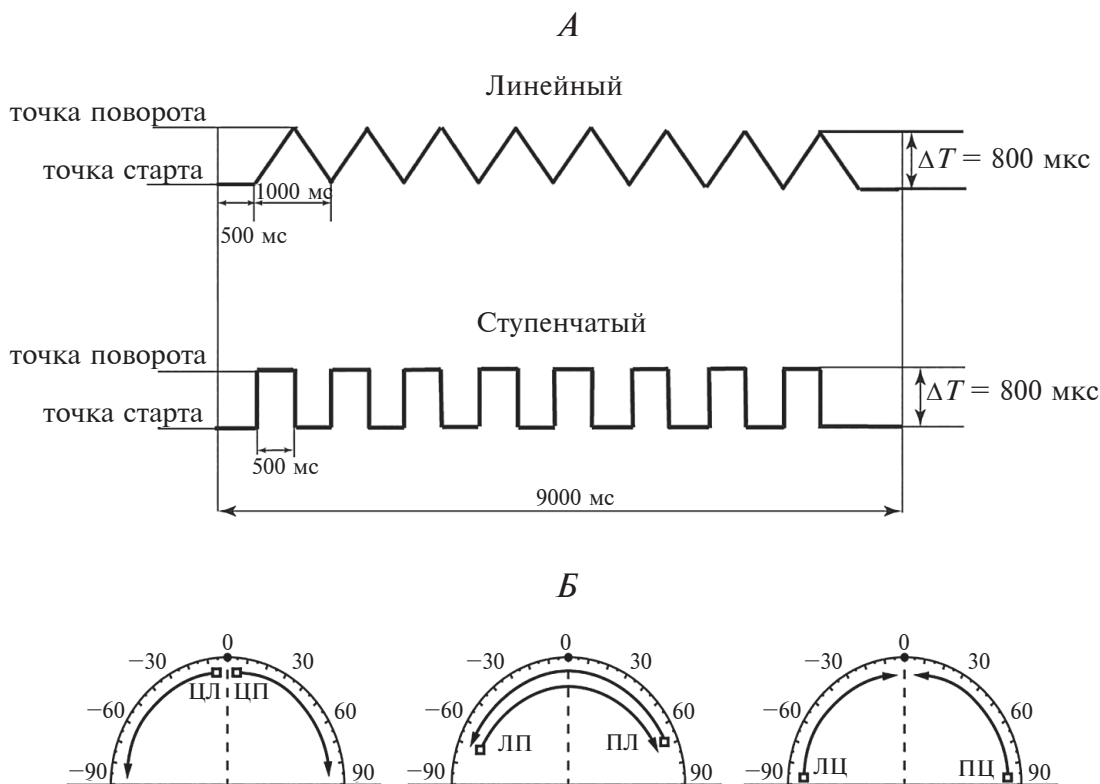


Рис. 1. Схема изменения межушной задержки ΔT и расчетные положения траекторий движения бинауральных звуковых стимулов.

А — по горизонтали — время (мс), по вертикали — величина межушной задержки (ΔT , мкс). Б — разные положения траекторий циклического движения в субъективном слуховом пространстве.

течение 500 мс, а затем мгновенно возвращалась к исходному значению и снова оставалась постоянной в течение 500 мс. В этом сигнале положение звукового образа скачкообразно менялось каждые 500 мс между двумя фиксированными положениями, соответствовавшими $\Delta T = \pm 800$, ± 400 или 0 мкс. Полный цикл движения также длился 1000 мс и повторялся 8 раз. Такой сигнал обозначается в дальнейшем как “ступенчатый” (Ступ).

3. Реперные стимулы (Рп), моделирующие неподвижные звуковые образы, расположенные в разных точках левой и правой полусферы субъективного акустического пространства. Межушная задержка в этих стимулах принимала постоянные значения ± 800 , ± 600 , ± 400 , ± 200 и 0 мкс. Длительность стимула составляла 2000 мс, включая фронты нарастания и спада по 500 мс, сглаженные косинусоидальной функцией. При каждом предъявлении репер повторялся по три раза с интервалами 1000 мс, после чего регистрировался ответ испытуемого о положении звукового образа.

Сигналы преобразовывали в аналоговую форму при помощи многоканальной звуковой карты *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. Неравномерность амплитудно-частотных характеристик звукоизлучателей в диапазоне 0.1–10 кГц составляла ± 3 дБ.

Процедура эксперимента. На предварительном этапе каждого эксперимента у всех испытуемых измеряли монауральные пороги слышимости с использованием шумовых посылок полосой 100–1300 Гц и длительностью 700 мс. Разница порогов левого и правого уха не превышала 10 дБ. В дальнейшем интенсивность сигналов на левом и правом канале устанавливали на уровне 50 дБ над порогом слышимости.

Во время эксперимента звуковые стимулы были сгруппированы в серии в соответствии с типом сигнала, задаваемым паттерном ΔT (ступенчатый, линейный, репер). Испытуемый получал инструкцию, прослушать каждый стимул до конца (все 8 циклов движения либо все 3 повторения репера), а затем при помощи графического планшета указать на схеме положение концов траектории движения или положение репера. При локализации движущихся стимулов испытуемых просили по возможности игнорировать положение звукового образа в момент включения и выключения и оценивать только траекторию циклического движения в средней части стимула. Временной интервал между ответом слушателя и подачей следующего стимула подбирался индивидуально, как удобный для работы промежутков, и составлял 1200–1500 мс.

В ходе одной серии стимулы каждого вида повторялись 8 раз в псевдослучайном порядке, а каждую серию предъявляли 3 раза. Таким образом, каждый вид стимула предъявляли испытуемому 24 раза. Чередуя серии рандомизировали индивидуально и по всей группе испытуемых. Длительность серии — 12–15 мин, в зависимости от темпа работы испытуемого.

Анализ данных. Воспринимаемое положение концов траекторий стимулов регистрировали в градусах относительно средней линии головы. Регистрацию ответов испытуемого осуществляли при помощи графического планшета *Genius G-pen (KYE Systems Corp., Тайвань)* 450 с изображением дуги на рабочем поле, на которую испытуемый должен был мысленно спроецировать воспринимаемое положение интернализированного звукового образа и отметить его стилусом.левой половине слухового пространства соответствовали отрицательные величины, а правой — положительные. Затем для каждого типа стимулов полученные значения усредняли по индивидуальным данным, а также по всей группе в целом. После исключения случайных ошибок (касание стилуса за пределами дуги) каждое индивидуальное значение соответствовало усреднению 20–24 измерений. Для дальнейшего статистического анализа все значения, полученные при предъявлении сигналов слева, умножали на -1 , чтобы они располагались в том же диапазоне числовой оси, что и значения, соответствующие правой стороне. Для сигналов, у которых ΔT изменялась в пределах ± 400 мкс, сторону предъявления определяли по точке старта. После такого преобразования положительные значения соответствуют случаям, когда воспринимаемое положение находилось в той же половине субъективного слухового пространства, что и расчетное, а отрицательные значения — в противоположном относительно расчетного.

Для последующего анализа были приняты следующие названия фактора, связанного со структурой циклического движения, и его уровней: Событие (Реперный стимул (Рп), неподвижный участок сигнала с линейным изменением ΔT (Нп_Лин), поворот сигнала с линейным изменением ΔT (П_Лин), неподвижный участок сигнала с мгновенным (ступенчатым) изменением ΔT (Нп_Ступ), поворот сигнала с мгновенным (ступенчатым) изменением ΔT (П_Ступ)).

Измеренные величины подвергали 3-факторному дисперсионному анализу (*repeated measures ANOVA, rmANOVA*) с факторами Событие (Рп, Нп_Лин, П_Лин, Нп_Ступ, П_Ступ) $\times \Delta T$ (0, 400, 800 мкс) $\times$ Сторона (Слева, Справа). При парных сравнениях по фактору Событие использовали поправку Шидака, а для факторов ΔT и Сторона — поправку Бонферрони. Все сравнения проводили с уровнем значимости 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все слушатели уверенно определяли положение концов траекторий как плавного, так и ступенчатого сигнала. Воспринимаемые положения реперных стимулов и траектории стимулов с циклическим движением приведены на рис. 2. В результате 3-факторного дисперсионного анализа *rmANOVA* (Событие (Рп, Нп_Лин, П_Лин, Нп_Ступ, П_Ступ) $\times \Delta T$ (0, 400, 800 мкс) $\times$ Сторона (Слева, Справа)) обнаружены значимые главные эффекты События ($F(2.53, 53.15) = 4.76, p < 0.01, \eta^2 = 0.19$) и ΔT ($F(1.56, 32.79) = 514.79, p < 0.001, \eta^2 = 0.96$), а также их взаимодействие ($F(3.80, 79.85) = 40.68, p < 0.001, \eta^2 = 0.66$). Сторона звучания не оказывала значимого воздействия на ответы слушателей, поэтому дальнейший анализ проводился

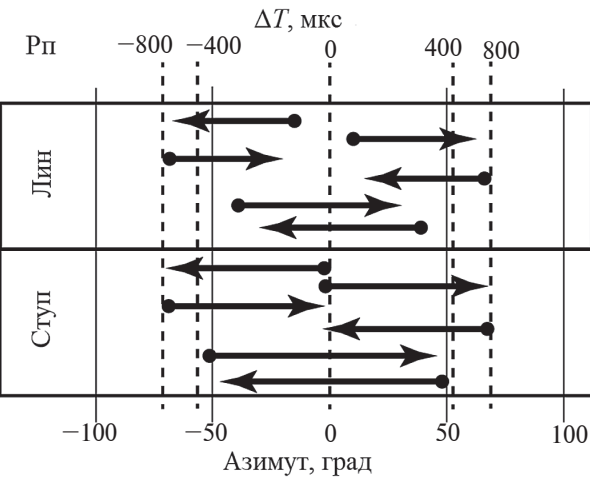


Рис. 2. Воспринимаемые траектории движущихся стимулов (стрелки) и локализация реперов с $\Delta T = \pm 800, \pm 400$ и 0 мкс (пунктирные линии). Острый конец стрелки показывает локализацию точки поворота, тупой конец – локализацию точки старта. Шкала внизу – азимутальный угол в градусах. Отрицательные значения азимута соответствуют левой половине субъективного акустического пространства, положительные – правого.

после усреднения лево- и правосторонних ответов. Воспринимаемые положения точек старта и точек поворота (в градусах азимута), усредненные между сторонами предъявления, приведены в табл. 1.

Как и следовало ожидать, ответы на разные ΔT достоверно различались при всех типах стимула ($p < 0.001$). Интерес для настоящей работы представляют сравнения воспринимаемого положения крайних точек траекторий плавного и ступенчатого движения между собой и с неподвижными реперами.

Сравнения Нп_Лин и Нп_Ступ с Рп показывают смещение воспринимаемого положения точек старта относительно положения репера. Сравнения П_Лин и П_Ступ с Рп показывают смещение воспринимаемого положения точек поворота относительно репера. В случае линейного изменения ΔT , Нп_Лин отличается от Рп при $\Delta T = 0$ и 400 мкс ($p < 0.05$ и $p < 0.001$), а П_Лин – при $\Delta T = 0, 400$ и 800 мкс ($p < 0.001$) (рис. 3). При мгновенном изменении ΔT ни Нп_Ступ, ни П_Ступ не отличаются от соответствующих реперов ($p > 0.05$).

Сравнения между типами сигналов Нп_Лин и Нп_Ступ, П_Лин и П_Ступ показывают зависимость локализации концов траекторий не от факта движения как такового (как в предыдущем сравнении с неподвижным репером), а от паттерна изменения ΔT . В этом сравнении проявляется значимое взаимодействие Событие $\times \Delta T$. Нп_Лин отличается от Нп_Ступ, а П_Лин отличается от П_Ступ при $\Delta T = 0$ и 400 мкс ($p < 0.001$), но характер различий противоположный: при $\Delta T = 0$ мкс Нп_Лин и П_Лин расположены дальше от средней линии головы, чем Нп_Ступ и П_Ступ, а при $\Delta T = 400$ мкс – ближе. В то же время Нп_Лин и П_Лин локализованы дальше от неподвижных реперов с $\Delta T = 0$ и 400 мкс, чем Нп_Ступ и П_Ступ.

Далее следует сравнить воспринимаемое положение точек старта и точек поворота при одном и том же паттерне движения и значении ΔT : Нп_Лин и П_Лин, Нп_Ступ и П_Ступ (рис. 3). Важно подчеркнуть, что в это сравнение входят не крайние точки одной и той же траектории, а положения

Таблица 1. Воспринимаемые угловые положения точек старта и точек поворота (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка)

Тип События	$\Delta T = 0$ мкс	$\Delta T = 400$ мкс	$\Delta T = 800$ мкс
Рп	0 $\pm$ 1	54 $\pm$ 2	70 $\pm$ 2
Нп_Ступ	–3 $\pm$ 2	52 $\pm$ 2	71 $\pm$ 2
П_Ступ	0 $\pm$ 2	47 $\pm$ 3	68 $\pm$ 3
Нп_Лин	9$\pm$2	41$\pm$2	70 $\pm$ 2
П_Лин	18$\pm$2	31$\pm$2	64$\pm$2

Примечание: жирным шрифтом выделены значения, значимо отличающиеся от реперных в попарных сравнениях (пояснения в тексте).

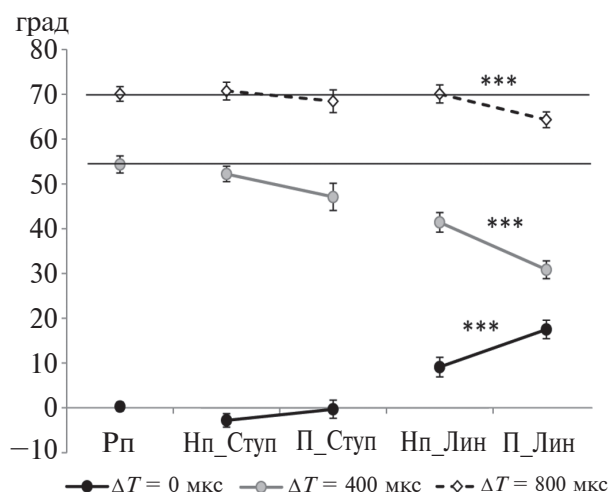


Рис. 3. Воспринимаемое положение точек старта и точек поворота при разных значениях ΔT . По оси X – виды слуховых событий, по оси Y – локализация соответствующих им звуковых образов (градусы азимута). Тонкими горизонтальными линиями показано воспринимаемое положение реперов. Звездочками обозначены статистически значимые различия между положениями точек старта и поворота, локализованных вблизи одного и того же репера.

точек старта и поворота, принадлежащих разным траекториям, но локализуемых вблизи одного и того же репера. Нп_Ступ и П_Ступ не различаются ни при каких значениях ΔT ($p > 0.05$), тогда как в случае плавного движения данное сравнение дополнительно проясняет суть значимого взаимодействия Событие $\times \Delta T$. При $\Delta T = 0$ мкс П_Лин находится дальше от средней линии, чем Нп_Лин ($p < 0.001$), а при $\Delta T = 400$ и 800 мкс – наоборот, П_Лин ближе к средней линии, чем Нп_Лин ($p < 0.001$). Однако при всех ΔT общая закономерность такова, что поворот П_Лин локализован дальше от репера, чем неподвижный участок Нп_Лин. Во всех случаях это соответствует сближению воспринимаемых положений крайних точек и сокращению длины траектории для стимулов, содержащих плавное циклическое движение.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследовали локализацию крайних точек траекторий ББ, воспринимаемых как циклическое перемещение звуковых образов в разных частях субъективного акустического пространства. Начальный и конечный стационарные участки стимулов соответствовали парадигме отсроченного движения (*delayed motion*), а средняя часть – циклическому изменению положения. Плавное движение в пределах каждого цикла моделировали при помощи линейных изменений межушной задержки ΔT , а мгновенное перемещение – при помощи

скачкообразных переключений между двумя фиксированными значениями ΔT .

Согласно полученным данным, воспринимаемое положение концов траекторий (как точек старта, так и точек поворота) отличалось от положения реперов только при плавном движении. При $\Delta T = 0$ и 400 мкс концы траекторий плавного движения были расположены дальше от реперов, чем концы траекторий мгновенного перемещения. Иными словами, крайние точки траекторий плавного движения сближались в пространстве, а длина траекторий движения уменьшалась. В основе данного эффекта лежит инерционность (*sluggishness*) бинауральной слуховой системы, из-за которой смещение источника звука обнаруживается не мгновенно, а только после некоторого промежутка времени, необходимого для интеграции акустической информации. Механизмы временной интеграции обеспечивают сглаживающую функцию бинаурального слуха [1].

Анализ литературы показывает, что ширина временного окна интеграции определялась разными авторами при помощи различных несопоставимых друг с другом методик, поэтому результаты варьируются от нескольких десятков миллисекунд (граничные условия возникновения ощущения движения: [2, 13]) до нескольких сотен миллисекунд (определение пространственной разрешающей способности слуха: [1, 14, 15]). В целом, эти и ряд других авторов сходятся в оценке ширины окна интеграции как интервала менее 500 мс [16–19].

Интерпретируя результаты с точки зрения окна интеграции, нужно подчеркнуть, что в случае ступенчатого паттерна величина ΔT была постоянной в течение половины каждого периода ББ (500 мс) и совпадала с ΔT соответствующих реперов. Поскольку интервал с постоянной ΔT в каждом цикле был заведомо больше предположительной ширины окна интеграции (500 мс, см. ранее), усреднение бинауральной информации функцией сглаживания не приводило к смещению концов траектории относительно реперов. И наоборот, если изменение ΔT занимало весь полупериод ББ, как это происходило в случае линейного паттерна, то нахождению в точке поворота соответствовал интервал времени, ограниченный лишь частотой дискретизации при синтезе стимулов. При частоте дискретизации 96 кГц одному отсчету соответствует длительность порядка 10 мкс, что на несколько порядков меньше известной из литературы нижней границы окна интеграции (десятки миллисекунд). В таком случае усреднение бинауральной информации, предшествующей моменту поворота и следующей сразу после него, обусловило смещение концов воспринимаемой траектории и уменьшение ее длины.

Данные о локализации крайних точек траекторий, представленные в настоящей работе,

позволили выявить еще один эффект: точки поворота плавного движения локализовались дальше от реперов, чем точки старта, при всех положениях траекторий в пространстве. Вероятно, локализация точек старта в значительной степени определялась влиянием неподвижных участков. В этой связи представляет особый интерес работа *S. Getzmann* [20], в которой целенаправленно изучалось влияние длины неподвижного участка сигнала с отсроченным движением на время реакции в задачах обнаружения движения и распознавания его направления. В первом эксперименте *S. Getzmann* получил снижение времени реакции в обеих задачах при увеличении длительности неподвижного участка и предложил три варианта интерпретации. Более быстрая обработка движения при длинных неподвижных участках могла в принципе объясняться тремя факторами: временной интеграцией пространственной информации, предварительной подготовкой (если неподвижный участок служил предупреждающим сигналом) или переключением пространственного внимания (если неподвижный участок задавал положение старта движения). Второй эксперимент этой работы [20] был направлен на разделение трех возможных факторов и содержал специальные предупреждающие сигналы. В результате было обнаружено, что снижение времени реакции нельзя отнести исключительно за счет пространственного внимания или предварительной подготовки, хотя их влияние тоже нельзя отрицать. Взаимосвязь времени реакции и длины неподвижного участка сохранялась при наличии предупреждающего сигнала. *S. Getzmann* пришел к выводу, что обнаружение движения запускается после накопления и интеграции пространственной информации в пределах некоторого временного окна.

Поскольку в настоящем исследовании единственным отличительным признаком точек старта в сигнале от точек поворота была их близость к неподвижным участкам, можно предположить влияние неподвижного участка на сенсорную обработку движения, как и в описанной ранее работе [20]. Несмотря на то, что испытуемых просили по возможности игнорировать положение звукового образа в момент его включения и выключения, окно интеграции частично захватывало неподвижные участки в начале и в конце плавного движения, в результате чего воспринимаемое положение точек старта смещалось в их сторону, а значит, и в сторону соответствующих реперов.

Данный эффект был сильнее выражен в центральном секторе акустического пространства, чем на периферии. Вероятно, это является следствием нелинейной зависимости воспринимаемого положения от межушных различий. Близкая к линейной зависимость углового положения от ΔT , при которой одинаковым приращениям задержки

соответствует одинаковое изменение воспринимаемого положения, характерна только для центрального сектора. При увеличении ΔT до ± 400 мкс и более тем же приращениям задержки соответствуют меньшие изменения в воспринимаемом угловом положении, а при $\Delta T = \pm 600$ мкс и более наступает насыщение — полная латерализация [2], когда увеличение ΔT даже на 100 мкс вызывает изменение воспринимаемого положения всего на 1–2 град [5]. Таким образом, один и тот же паттерн изменений ΔT в разных частях субъективного акустического пространства по-разному преобразуется в воспринимаемое угловое положение, что приводит к разным результатам после интеграции пространственной информации во времени.

Безусловно, нужно иметь в виду, что точки старта располагались вблизи неподвижных участков только в первом и последнем циклах движения. Это снижает возможный вклад процесса интеграции в близость точек старта к реперам, так как в промежуточных циклах окно интеграции не захватывало неподвижные участки. Вблизи места расположения неподвижного участка каждый стимул создавал одинаковую последовательность слуховых событий: старт движения, семь поворотов и остановка движения (рис. 1). Согласно инструкции, слушатели определяли положение крайних точек траектории, а не начальных и конечных участков в отдельности. Они прослушивали последовательность из семи одинаковых событий (поворотов) с интервалом 1 с и двух отличающихся (в начале и в конце). Такую стимуляцию можно рассматривать как короткую *oddball*-последовательность, в которой повороты играли роль стандартов, а старт и остановка движения — роль девиантов [21]. Есть все основания предполагать, что восприятие такой последовательности сопровождалось процессами, разворачивающимися при *oddball*-стимуляции: формированием следа стандарта в сенсорной памяти, произвольным переключением внимания на девиант и обнаружением различий. Переключение внимания, связанное с обнаружением нарушения акустической закономерности, вполне типично для *oddball*-стимуляции [22, 23]. В случае наших стимулов конечный неподвижный участок (расчетное положение которого было таким же, как у начального) мог вызывать произвольное переключение внимания, в результате чего этот конец траектории локализовался слушателем ближе к расчетному положению конечного участка и соответствующего репера. Таким образом, хотя старт и остановка движения представляли собой только два из девяти слуховых событий в течение стимула, их роль в локализации оказывалась значительной. Влияние пространственного внимания было, по всей вероятности, большим, чем в эксперименте *S. Getzmann* [20], именно из-за наличия акустической закономерности и ее нарушения в сигнале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При циклическом движении звукового образа, созданном за счет мгновенных переключений между двумя неподвижными участками длительностью по 500 мс, воспринимаемое положение концов траекторий (как точек старта, так и точек поворота) не отличалось от положения неподвижных реперов. При линейном изменении ΔT , моделирующем плавное движение между теми же крайними значениями, наблюдалось смещение воспринимаемого положения концов траекторий: точки поворота локализовались дальше от реперов, чем точки старта (совпадающие с неподвижными участками стимула в момент его включения и выключения), при всех положениях траекторий в пространстве. Критическим фактором, определяющим смещение концов воспринимаемой траектории, являлось время нахождения звукового образа вблизи точки поворота. Полученные закономерности были сильнее выражены в центральном секторе субъективного акустического пространства, чем в периферическом. Результаты соответствуют представлениям о бинауральном сглаживании как результате временного интегрирования пространственной информации. Помимо процессов интеграции, определенную роль в локализации сигналов могло иметь переключение внимания, связанное с обнаружением нарушения акустической закономерности.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-25-00106).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Комиссией по этике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург), протокол № 22-05 от 02.11.2022 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carlile S., Leung J. The perception of auditory motion // Trends Hear. 2016. V. 20. P. 2331216516644254.
2. Альтман Я.А. Пространственный слух. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2011. 311 с.
3. Perrott D.R., Musicant A.D. Minimum audible movement angle: Binaural localization of moving sound sources // J. Acoust. Soc. Am. 1977. V. 62. № 6. P. 1463.
4. Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Проявления инерционности слуховой системы при локализации движущихся звуковых образов малой длительности // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 4. С. 34.
5. Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Предсказательная способность слуховой системы при плавном движении и скачкообразном перемещении звуковых образов малой длительности // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. Т. 61. № 3. С. 293.
6. Kollmeier B., Gilkey R.H. Binaural forward and backward masking: evidence for sluggishness in binaural detection // J. Acoust. Soc. Am. 1990. V. 87. № 4. P. 1709.
7. Culling J.F., Summerfield Q. Measurements of the binaural temporal window using a detection task // J. Acoust. Soc. Am. 1998. V. 103. P. 3540.
8. Bernstein L.R., Trahiotis C., Akeroyd M.A., Hartung K. Sensitivity to brief changes of interaural time and interaural intensity // J. Acoust. Soc. Am. 2001. V. 109. P. 1604.
9. Grantham D.W., Wightman F.L. Detectability of varying interaural temporal differences // J. Acoust. Soc. Am. 1978. V. 63. P. 511.
10. Akeroyd M.A. A binaural beat constructed from a noise // J. Acoust. Soc. Am. 2010. V. 128. P. 3301.
11. Варфоломеев А.Л., Старостина Л. В. Слуховые вызванные потенциалы человека при иллюзорном движении звукового образа // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 9. С. 1046.
12. Krumholz 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. P. 1649.
13. Альтман Я.А. Локализация движущегося источника звука. Л.: Наука, 1983. 176 с.
14. Chandler D.W., Grantham D.W. Minimum audible movement angle in the horizontal plane as a function of stimulus frequency and bandwidth, source azimuth, and velocity // J. Acoust. Soc. Am. 1992. V. 91. № 3. P. 1624.
15. Saberi K., Hafter E.R. Experiments on auditory motion discrimination / Binaural and Spatial Hearing in Real and Virtual Environments. NJ: Erlbaum Publ., 1997. P. 315.
16. Altman J.A., Romanov V.P. Psychophysical characteristics of the auditory image movement perception during dichotic stimulation // Int. J. Neurosci. 1988. V. 38. P. 369.
17. Strybel T.Z., Manligas C.L., Chan O., Perrott D.R. A comparison of the effects of spatial separation on

- apparent motion in the auditory and visual modalities // *Percept. Psychophys.* 1990. V. 47. № 5. P. 439.
18. Zuk N., Delgutte B. Neural coding and perception of auditory motion direction based on interaural time differences // *J. Neurophysiol.* 2019. V. 122. № 4. P. 1821.
 19. Shestopalova L.B., Petropavlovskaya E.A., Salikova D.A., Semenova V.V. Temporal integration of sound motion: Motion-onset response and perception // *Hear. Res.* 2024. V. 441. P. 108922.
 20. Getzmann S. Effects of velocity and motion-onset delay on detection and discrimination of sound motion // *Hear. Res.* 2008. V. 246. P. 44.
 21. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А. Негативность рассогласования и пространственный слух // *Успехи физиол. наук.* 2019. Т. 50. № 3. С. 14.
 22. Friedman D., Cycowicz Y.M., Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty // *Neurosci. Biobehav.* 2001. V. 25. P. 355.
 23. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // *Clin. Neurophysiol.* 2007. V. 118. P. 2128.
 9. Grantham D.W., Wightman F.L. Detectability of varying interaural temporal differences // *J. Acoust. Soc. Am.* 1978. V. 63. P. 511.
 10. Akeroyd M.A. A binaural beat constructed from a noise // *J. Acoust. Soc. Am.* 2010. V. 128. P. 3301.
 11. Varfolomeev A.L., Starostina L.V. [Auditory event-related potentials to the apparent auditory image motion] // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* 2006. V. 92. № 9. P. 1046.
 12. 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. P. 1649.
 13. Altman Ya.A. [Localization of moving sound source]. L.: Nauka, 1983. 176 p.
 14. Chandler D.W., Grantham D.W. Minimum audible movement angle in the horizontal plane as a function of stimulus frequency and bandwidth, source azimuth, and velocity // *J. Acoust. Soc. Am.* 1992. V. 91. № 3. P. 1624.
 15. Saberi K., Hafter E.R. Experiments on auditory motion discrimination / *Binaural and Spatial Hearing in Real and Virtual Environments*. NJ: Erlbaum Publ., 1997. P. 315.
 16. Altman J.A., Romanov V.P. Psychophysical characteristics of the auditory image movement perception during dichotic stimulation // *Int. J. Neurosci.* 1988. V. 38. P. 369.
 17. Strybel T.Z., Manligas C.L., Chan O., Perrott D.R. A comparison of the effects of spatial separation on apparent motion in the auditory and visual modalities // *Percept. Psychophys.* 1990. V. 47. № 5. P. 439.
 18. Zuk N., Delgutte B. Neural coding and perception of auditory motion direction based on interaural time differences // *J. Neurophysiol.* 2019. V. 122. № 4. P. 1821.
 19. Shestopalova L.B., Petropavlovskaya E.A., Salikova D.A., Semenova V.V. Temporal integration of sound motion: Motion-onset response and perception // *Hear. Res.* 2024. V. 441. P. 108922.
 20. Getzmann S. Effects of velocity and motion-onset delay on detection and discrimination of sound motion // *Hear. Res.* 2008. V. 246. P. 44.
 21. Shestopalova L.B., Petropavlovskaya E.A. [Mismatch negativity and spatial hearing] // *Usp. Fiziol. Nauk.* 2019. V. 50. № 3. P. 14.
 22. Friedman D., Cycowicz Y.M., Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty // *Neurosci. Biobehav.* 2001. V. 25. P. 355.
 23. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // *Clin. Neurophysiol.* 2007. V. 118. P. 2128.

REFERENCES

Localization of Turn Points in the Rhythmic Movement of Sound Image

L. B. Shestopalova*, E. A. Petropavlovskaya, D. A. Salikova, P. I. Letyagin

Pavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, Russia

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

The localization of start and turn points in rhythmic sound movement created through the modeling of binaural beats (BB) was investigated. The BB-modeled broadband stimuli consisted of stationary initial and final segments with a section of cyclic motion between them. Spatial effects were induced by changes in the interaural time difference (ITD). During the experiment, subjects assessed the position of the movement trajectory ends or the position of reference points using a graphic tablet. It was discovered that the perception of rhythmic movement of the sound image was significantly influenced by the integrative ability of the binaural auditory system. The results indicated that with instantaneous switching between stationary segments, the perceived positions of the trajectory ends (start point and turn point) matched the positions of the reference points. Conversely, the smooth movement between the same extreme values showed a displacement of the trajectory ends: the turn points were localized further from the reference points compared to the start points, at all trajectory positions in space. Localization of the trajectory end crucially depended on the time that the sound had stayed near the turning point. These patterns were expressed stronger in the central area of the acoustic space compared to the periphery.

Keywords: binaural beats, cyclic motion, broadband signals, movement trajectory, sound localization.

VAL66MET ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *BDNF* И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ НАСЫЩЕННОСТЬ СРЕДЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: АССОЦИАЦИИ СО СКОРОСТНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ

© 2024 г. Н. В. Вольф^{1, 2, *}, Е. Ю. Приводнова^{1, 2, **}

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

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: volfnv@neuronm.ru

**E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Поступила в редакцию 27.05.2024 г.

После доработки 10.07.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Высокая гетерогенность когнитивного старения объясняется влиянием как генетических, так и средовых факторов. Показано, что повышение когнитивного резерва препятствует развитию обусловленных старением когнитивных нарушений. Внешними факторами формирования когнитивного резерва считаются уровень образования и профессиональной деятельности. *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor) – нейротропный фактор, вовлеченный в процессы пластичности зрелого мозга. Полиморфизм (*Val66Met*) гена *BDNF* связан с различной экспрессией *BDNF*, что предполагает его потенциальную роль в отношении результативности когнитивного тренинга. Ассоциации между *Val66Met* полиморфизмом и эффективностью ментального тренинга, обусловленного интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной деятельности на протяжении всей взрослой жизни (в данном исследовании сравнение ученых – НД, и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью, – ННД) остаются неизученными. Задачей исследования было оценить модулирующее влияние этих факторов в отношении обусловленных старением изменений процессов внимания и образной креативности в моделях, позволяющих рассмотреть как эффективность, так и скоростные аспекты деятельности. В исследовании приняли участие 257 здоровых европеоидов молодого и 162 пожилого возраста, относящихся к группам НД и ННД. Показано, что *Val66Met* полиморфизм гена *BDNF* ассоциирован с влиянием уровня профессиональной деятельности на эффективность когнитивных функций только у пожилых испытуемых. При более высокой интеллектуальной активности (НД) у *Val/Val*, но не у *Val/Met* носителей наблюдаются меньшие значения среднего времени реакции в *ANT* (*Attention network test*) и более высокие значения беглости при тестировании образной креативности по сравнению с аналогичными показателями пожилых испытуемых в группе ННД. Полученные результаты свидетельствуют о большей пластичности когнитивных функций у носителей *Val/Val* генотипа и могут быть использованы для прогноза и разработки методов дифференцированной коррекции возрастного когнитивного снижения.

Ключевые слова: *BDNF*, *Val66Met* полиморфизм, когнитивный тренинг, *Attention network test*, образная креативность, старение.

DOI: 10.31857/S0131164624050026, **EDN:** AOQDIL

Высокая гетерогенность когнитивного старения объясняется влиянием как генетических, так и средовых факторов [1, 2]. Показано, что повышение когнитивного резерва препятствует развитию обусловленных старением ментальных нарушений [3]. Внешними факторами формирования когнитивного резерва считаются образование и уровень профессиональной деятельности [4, 5].

BDNF (brain-derived neurotrophic factor), нейротрофический фактор, высвобождение которого зависит от активности нейронов, влияет на процессы нейропластичности, такие как нейрогенез, синаптогенез, ветвление дендритов и реорганизация нейронных сетей. Полиморфизм (*Val66Met*) в гене *BDNF* связан с различной экспрессией *BDNF*, что предполагает его потенциальную роль

в отношении результативности когнитивного тренинга. Данные об ассоциации *Val66Met* с величиной когнитивного резерва малочисленны и в основном касаются влияния *Val66Met* на изменения резерва, вызванные участием уже пожилых испытуемых в тренинговых программах [6, 7].

Ассоциации между *Val66Met* полиморфизмом и эффективностью ментального тренинга, обусловленного интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной (в настоящем исследовании — научной) деятельности на протяжении всей взрослой жизни, остаются неизученными. Актуальность таких исследований обусловлена как старением населения в развитых странах, так и все большим распространением видов профессиональной деятельности, требующих непрерывного обучения. В настоящем исследовании были рассмотрены взаимосвязи между полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и когнитивным тренингом в отношении обусловленных старением изменений процессов внимания и образной креативности в моделях, позволяющих оценить как эффективность, так и скоростные аспекты деятельности.

Исходя из результатов наших предыдущих исследований, показавших, что генетические различия в поведенческих фенотипах в наибольшей степени проявляются на фоне обусловленного старением снижения когнитивных резервов [8, 9], можно предполагать более вероятное выявление связанных полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и тренингом различий в группе пожилых испытуемых.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие здоровые мужчины и женщины молодого (257 чел., средний возраст 21.65, 130 ученых) и старшего возраста (162 чел., средний возраст 64.37, 70 ученых). Выборку составили студенты, аспиранты, технический, административный и научный персонал новосибирских университетов и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения РАН (ученые — НД — и люди, не связанные с профессиональной научной деятельностью — ННД). Все испытуемые на момент исследования учились или работали полный рабочий день. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные соматические заболевания (онкология, болезни сердца и диабет), черепно-мозговая травма в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотиками, текущее лечение психотропными препаратами.

Тестирование внимания. Для определения характеристик различных форм внимания (бдительности, ориентационного внимания и исполнительного контроля) использовали *ANT* (*Attention network test*) [10].

Целевой стимул представлял собой горизонтальную последовательность из 5 линий, центральная линия всегда была стрелкой, а фланговые стимулы могли быть представлены стрелками, сонаправленными центральной (конгруэнтные) или имеющими противоположное направление (неконгруэнтные), и мог предъявляться над или под центральным крестиком фиксации взгляда. Испытуемый должен был идентифицировать направление центральной стрелки (вправо или влево) путем нажатия на соответствующую клавишу клавиатуры. Для дифференциации разных форм внимания в эксперименте были использованы предупреждающие сигналы. Каждому предъявлению стимула предшествовало предъявление центрального крестика фиксации взгляда на (400–1600 мс), затем на 100 мс предъявляли предупреждающий сигнал, за которым следовало предъявление целевого стимула.

Эффективность различных систем внимания определяется на основании изменений времени реакции (ВР), вызываемых предъявлением активирующего (*alerting*) или пространственных предупреждающих сигналов (подсказок), а также конгруэнтных и неконгруэнтных фланговых стимулов.

Эффективность системы бдительности оценивали по результату вычитания ВР реакции при наличии двойного (указывающего верхнее и нижнее положения целевого стимула) предупреждающего сигнала из среднего ВР при его отсутствии. Эффект ориентационного внимания вычисляли путем вычитания среднего ВР при одиночном пространственном предупреждающем сигнале (указывающем на место предъявления целевого стимула) из среднего ВР при центральном предупреждающем сигнале. Исполнительный контроль определяли вычитанием среднего ВР на конгруэнтные стимулы из среднего ВР на неконгруэнтные стимулы.

Вычисление показателей для всех ситуаций предъявления стимулов производили на основе специально разработанной компьютерной программы (Суслов А.П., авт. свид. 2012617379). Для получения среднего ВР производили усреднение ВР на нейтральные, конгруэнтные и неконгруэнтные стимулы.

Тестирование образной креативности. Использовали модифицированный тест Торренса “Незаконченные фигуры”. На основе предъявленного на экране фрагмента испытуемый должен был создать законченный образ. Экспериментальная проба начиналась с 5-секундного предъявления точки фиксации взгляда в центре монитора. Затем в центре экрана предъявляли незаконченную фигуру на 15 с. Затем на экране на 10 с появлялось слово “Ответ”, что было сигналом для нажатия на клавишу и сообщения названия придуманного образа. Если участник решал задачу раньше, он мог

индуцировать появление слова “Ответ” с помощью нажатия клавиши. Далее начиналась следующая проба. Время между пробами 10 с. По окончании эксперимента испытуемые рисовали на бланках с изображением предъявлявшихся фигур все названные ими образы.

Показателями эффективности деятельности служили оригинальность и беглость, определяемая по количеству придуманных образов. Оригинальность образов рассчитывали в баллах как $1/(N + 1)$, где N — число аналогичных образов в компьютеризированной базе данных, составленной на основе тестирования 342 испытуемых обоего пола.

Генотипирование. Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия. Генотипирование аллельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике *H.I. Sheikh et al.* [11].

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 *SNP*, тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является аллель-специфичным и учитывает замену $G \rightarrow A$ (таблица с используемыми праймерами приведена в наших предыдущих работах, например [9]). ПЦР-амплификацию проводили при начальной температуре денатурации 94 °C в течение 5 мин, затем следовали 30 циклов 94 °C в течение 45 с, 62.5 °C в течение 60 с и 72 °C в течение 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.

Статистическая обработка результатов. Учитывая редкую встречаемость генотипа *Met/Met* и противоречивость мнений о правомочности объединения гетерозигот и носителей *Met/Met* [12], 9 испытуемых с генотипом *Met/Met* были исключены из рассмотрения. Обработку экспериментальных данных производили с использованием дисперсионного анализа *ANOVA* на базе *STATISTICA* 8. Межгрупповые факторы включали ГЕНОТИП (*Val/Val* и *Val/Met*), ВОЗРАСТ (младшая и старшая возрастные группы) и ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НД и ННД). Последующий анализ значимых взаимодействий проводили с помощью плановых сравнений и критерия Фишера. При статистическом анализе данных, распределение которых значительно отличалось от нормального, использовали непараметрический тест Крускала—Уоллиса с последующим выявлением значимых эффектов методом парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение *Val/Val*, *Val/Met*, *Met/Met* генотипов не отличалось от соотношения Харди—Вайнберга для всех рассматриваемых групп испытуемых ($p > 0.23$).

Исследование внимания в тесте ANT. Анализ каждой из трех форм внимания в тесте *ANT* проводили с помощью *ANOVA* с выделением независимых факторов — ГЕНОТИП, ВОЗРАСТ и ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. Ни для одной из форм внимания не выявлены значимость полиморфизма *Val66Met* или его взаимодействий с другими факторами.

Для показателя бдительности не выявлено значимых факторов и взаимодействий. Для показателя ориентационного внимания выявлена значимость фактора ВОЗРАСТ ($F(1, 402) = 7.071$, $p = 0.007$). При старении наблюдалось увеличение показателя ориентационного внимания. При анализе исполнительного контроля обнаружена значимость фактора ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 402) = 17.445$, $p = 0.000$), свидетельствующая о снижении времени селекции правильного ответа в группе НД по сравнению с ННД.

При тестировании среднего ВР для теста *ANT* обнаружено взаимодействие всех рассматриваемых факторов — ГЕНОТИП $\times$ ВОЗРАСТ $\times$ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 402) = 4.141$, $p = 0.042$). У молодых испытуемых, независимо от генотипа, ВР в группе НД было меньше, чем в ННД. У пожилых испытуемых среди носителей генотипа *Val/Val* более короткое ВР было у группы НД, тогда как при генотипе *Val/Met* ВР было меньше у группы ННД. При этом у носителей *Val/Val* генотипа различия между пожилыми НД и ННД достигали уровня достоверности ($p = 0.038$) при отсутствии соответствующих межгрупповых различий и носителей гетерозиготного генотипа ($p = 0.138$, рис. 1). Также в старшей возрастной группе ННД, в противоположность НД, показатели гетерозиготного генотипа демонстрировали более низкие значения ВР по сравнению с *Val/Val* ($F(1, 402) = 3.862$, $p = 0.050$).

Исследование образной креативности. При анализе оригинальности решений значимым было взаимодействие факторов ВОЗРАСТ $\times$ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 396) = 7.350$, $p = 0.006$). В группе НД не наблюдалось достоверного различия средних значений оригинальности между молодыми и пожилыми испытуемыми. В группе ННД показатели оригинальности в младшей группе были значительно выше, чем в старшей возрастной группе ($p < 0.001$).

Поскольку для количества решений распределение отличалось от нормального, для статистического анализа был использован критерий Крускала—Уоллиса. Сравнение групп как с генотипом *Val/Val* ($H(3, N = 281) = 23.827$, $p = 0.000$), так и

Val/Met ($H(3, N = 123) = 14.331, p = 0.003$) выявило межгрупповые различия.

Последующие межгрупповые сравнения показали, что только в группе НД у носителей *Val/Val* генотипа отсутствует возрастное снижение беглости, наблюдаемое у ННД ($H(1, N = 150) = 11.543, p = 0.001$). Тогда как у *Met*-носителей возрастное снижение количества решений выявлено как в НД, так и в ННД группах. Таким образом, показатель беглости у пожилых НД с генотипом *Val/Val* достоверно ($H(1, N = 100) = 12.435, p = 0.000$) выше, чем в группе ННД при отсутствии различий между НД и ННД у пожилых *Met*-носителей (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обнаружено, что совместное влияние всех рассмотренных факторов (ГЕНОТИП $\times$ ВОЗРАСТ $\times$ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ) проявляется в отношении двух показателей, связанных со скоростными аспектами деятельности, таких как среднее ВР в тесте *ANT* и беглость при тестировании образной креативности. При отсутствии взаимодействия факторов ГЕНОТИП $\times$ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ у молодых испытуемых, у пожилых *Val*-гомозигот, но не у носителей *Met*-аллеля, наблюдается положительное влияние обусловленного средой интеллектуального тренинга в отношении скоростных аспектов деятельности. Полученные результаты согласуются с данными о большей пластичности когнитивных функций у носителей *Val/Val* генотипа. Так, показано, что у пожилых людей когнитивный резерв, оцениваемый по уровню

образования, профессиональной подготовки и вовлеченности в интеллектуальные занятия в свободное время, положительно ассоциирован с успешностью исполнительных функций у *Val*-гомозигот, при отсутствии эффекта у *Met*-носителей [6]. Эти наблюдения согласуются с данными о том, что у пожилых женщин когнитивный тренинг приводит к улучшению памяти и скорости обработки информации параллельно с увеличением уровня *BDNF* в плазме [13]. В свою очередь и зависимое от физической тренировки улучшение исполнительных функций наблюдается только у *Val/Val* гомозигот [14]. При исследовании влияния физических упражнений на процесс регенерации поврежденных нервов и оптогенетической стимуляции на рост аксонов в культуре ткани положительный эффект тренинга также выявлен только у носителей *Val/Val* генотипа [15].

Однако следует отметить, что описанные положительные эффекты совместного влияния *Val/Val* генотипа и когнитивного резерва выявлены в отношении исполнительных функций, тогда как в отношении вербальных процессов положительный эффект интенсивности университетского обучения в пожилом возрасте отмечен у носителей *Met*-аллеля. Авторы объясняют это особенностями влияния полиморфизма на нейросети, связанные с обработкой речевой информации [16]. Таким образом, полиморфизм *Val66Met*, по-видимому, специфически модулирует разные когнитивные функции здоровых пожилых испытуемых через сложные взаимодействия генотипов и окружающей среды.

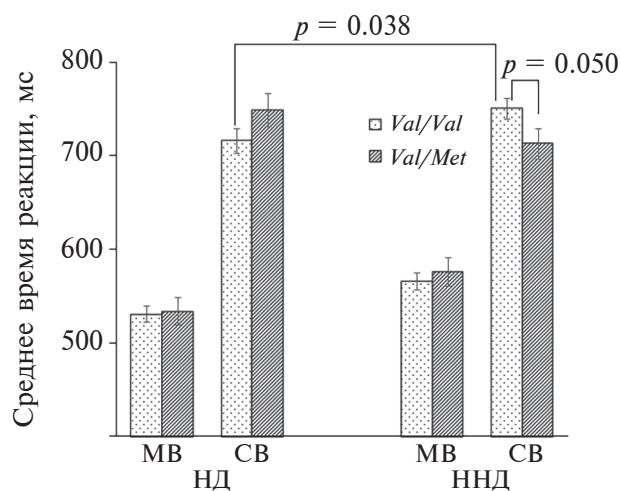


Рис. 1. Различия во времени реакции (ВР) между НД и ННД в группах *Val/Val* у испытуемых старшего возраста.

НД — ученые, ННД — люди, не связанные с профессиональной научной деятельностью. Вертикальные отрезки обозначают ошибки среднего значения.

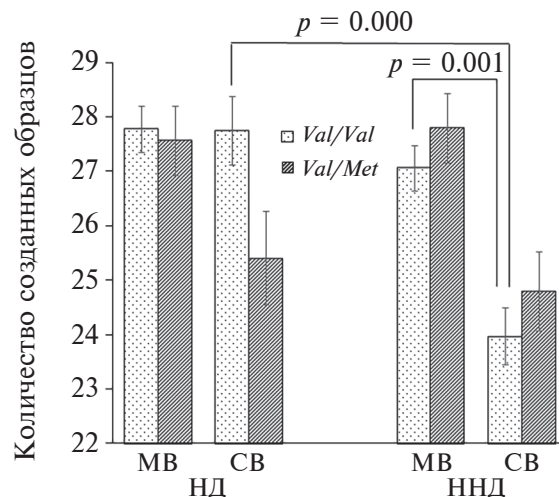


Рис. 2. Различия в количестве созданных образов между НД и ННД с *Val/Val* генотипом у испытуемых старшего возраста, обусловлено возрастным снижением в группе ННД.

Обозначения см. рис. 1.

В то же время нами обнаружена тенденция к проявлению лучших показателей рассматриваемых в работе когнитивных функций у носителей *Met*-аллеля по сравнению с *Val*-гомозиготами в группе, не подверженной постоянному когнитивному тренингу. В связи с этим необходимо отметить, что в модельных исследованиях на мышах при отсутствии тренинга регенерация поврежденных аксонов также происходила более успешно у носителей *Met*-аллеля [15]. Выявленный эффект может быть обусловлен происходящими при старении мышей изменениями соотношения *proBDNF* и его зрелой формы в сторону увеличения количества *proBDNF* [17]. Получены данные, свидетельствующие, что *proBDNF Val66*, в отличие от зрелой формы, способен усиливать долговременную синаптическую депрессию и ослаблять процесс долговременной потенциации, тогда как такой эффект не характерен для *proBDNF Met66* [18].

Можно предположить, что возрастное повышение соотношения *proBDNF Val66* к зрелой форме *BDNF* негативно влияет на когнитивные функции носителей *Val/Val* генотипа в условиях отсутствия стимулирующего когнитивного тренинга. В свою очередь когнитивный тренинг препятствует повышению этого соотношения, так как в большей степени увеличивает концентрацию зрелой формы *BDNF* [19].

Полученные результаты показывают дифференцированный эффект длительного когнитивного тренинга, который является протектором против возрастного снижения исполнительных функций у *BDNF Val*-гомозигот, но неэффективен у носителей *Met*-аллеля.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Все участники исследования являются городскими жителями и представляют активную часть населения, вовлеченную в процесс трудовой деятельности. В этих условиях требования, обусловленные адаптацией к активной жизни в большом городе, сами по себе являются факторами дополнительного тренинга и могут приводить к сравнительному уменьшению выраженности эффекта сложности среды профессиональной деятельности. Кроме этого, статистическая значимость результатов проводилась без учета поправок на множественные сравнения. Однако сходные эффекты совместного влияния полиморфизма и тренинга получены в отношении скоростных показателей деятельности, для разных исполнительных функций (ВР в тесте *ANT* и беглости при исследовании образной креативности), что свидетельствует в пользу достоверности полученных результатов. Кроме того, полученные результаты подтверждают гипотезу исследования, предполагающую выявление различий в эффективности исполнительных функций в зависимости от совместного эффекта

полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* и когнитивного резерва у пожилых испытуемых

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые показано, что при отсутствии генетических различий у молодых испытуемых *Val66Met* полиморфизм гена *BDNF* ассоциирован с модулирующим влиянием длительного когнитивного тренинга, обусловленного высокой интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной деятельности, на эффективность когнитивных функций у здоровых пожилых испытуемых. В старшей возрастной группе при более высокой интенсивности тренинга, в группе НД, у *Val*-гомозигот, но не у *Met*-носителей, наблюдается положительный эффект в отношении скоростных аспектов деятельности — сокращение ВР в тесте *ANT* и повышение беглости при тестировании образной креативности по сравнению с аналогичными показателями пожилых испытуемых в группе ННД. Полученные результаты свидетельствуют о большей пластичности когнитивных функций у носителей *Val/Val* генотипа и могут быть использованы для прогноза и разработки методов дифференцированной коррекции возрастного когнитивного снижения.

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

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

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

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

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

Вклад авторов в публикацию. Н.В. Вольф — организация экспериментального исследования, статистическая обработка и анализ результатов исследования, подготовка публикации. Е.Ю. Приводнова — участие в сборе экспериментальных данных, обсуждении полученных результатов, оформлении публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nyber L., Boraxbek C.J., Sörman D.E. et al. Biological and environmental predictors of heterogeneity in neurocognitive ageing: Evidence from Betula and other longitudinal studies // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101184.
2. Li S., Nguyen T.L., Wong E.M. et al. Genetic and environmental causes of variation in epigenetic aging across the lifespan // *Clin. Epigenetics.* 2020. V. 12. № 1. P. 158.
3. Brown D.T., Vickers J.C., Stuart K.E. et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review // *Brain Sci.* 2020. V. 10. № 4. P. 195.
4. Basu R. Education and dementia risk: Results from the aging demographics and memory Study // *Res. Aging.* 2013. V. 35. № 1. P. 7.
5. Karp A., Andel R., Parker M.G. et al. Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009. V. 17. № 3. P. 227.
6. Ward D.D., Summers M.J., Saunders N.L. et al. The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between cognitive reserve and executive function // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. № 6. P. e590.
7. Nicastri C.M., McFeeley B.M., Simon S.S. et al. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults // *Alzheimers Dement.* 2022. V. 8. № 1. P. e12337.
8. Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В. Полиморфизм STin2VNTR 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.
9. Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю. Фоновая ЭЭГ-активность опосредует ассоциации между BDNF-VAL66MET-полиморфизмом и памятью при старении // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2023. Т. 73. № 3. С. 398.
10. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci.* 2002. V. 14. № 3. P. 340.
11. 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.
12. Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В. Ассоциация полиморфизма Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) с индивидуальной пиковой частотой и мощностью альфа-ритма ЭЭГ у взрослых испытуемых // *Физиология человека.* 2023. Т. 49. № 4. С. 41.
13. Damirchi A., Hosseini F., Babaei P. Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: a small-scale study // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2018. V. 33. № 1. P. 20.
14. Thibeau S., McFall G.P., Wiebe S.A. et al. Genetic factors moderate everyday physical activity effects on executive functions in aging: Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology.* 2016. V. 30. № 1. P. 6.
15. McGregor C.E., Irwin A.M., English A.W. The Val66Met BDNF polymorphism and peripheral nerve injury: enhanced regeneration in mouse met-carriers is not further improved with activity-dependent treatment // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2019. V. 33. № 6. P. 407.
16. Ward D.D., Summers M.J., Valenzuela M.J. et al. Associations of later-life education, the BDNF Val66Met polymorphism and cognitive change in older adults // *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2020. V. 7. № 1. P. 37.
17. Cade S., Zhou X.F., Bobrovskaya L. An imbalance in the pro/mature bdnf ratio occurs in multiple brain regions during normal ageing in wild-type mice // *J. Mol. Neurosci.* 2023. V. 73. № 6. P. 469.
18. Kailainathan S., Piers T.M., Yi J.H. et al. Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) // *Pharmacol. Res.* 2016. V. 104. P. 97.
19. Nilsson J., Ekblom M., Moberg M., Lövdén M. The role of acute changes in mBDNF, cortisol and pro-BDNF in predicting cognitive performance in old age // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 9418.

REFERENCES

1. Nyber L., Boraxbek C.J., Sörman D.E. et al. Biological and environmental predictors of heterogeneity in neurocognitive ageing: Evidence from Betula and other longitudinal studies // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101184.
2. Li S., Nguyen T.L., Wong E.M. et al. Genetic and environmental causes of variation in epigenetic aging across the lifespan // *Clin. Epigenetics.* 2020. V. 12. № 1. P. 158.
3. Brown D.T., Vickers J.C., Stuart K.E. et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review // *Brain Sci.* 2020. V. 10. № 4. P. 195.
4. Basu R. Education and dementia risk: Results from the aging demographics and memory Study // *Res. Aging.* 2013. V. 35. № 1. P. 7.
5. Karp A., Andel R., Parker M.G. et al. Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the

- Kungsholmen Project // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009. V. 17. № 3. P. 227.
6. Ward D.D., Summers M.J., Saunders N.L. et al. The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between cognitive reserve and executive function // *Transl. Psychiatry*. 2015. V. 5. № 6. P. e590.
 7. Nicastrì C.M., McFeeley B.M., Simon S.S. et al. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults // *Alzheimers Dement*. 2022. V. 8. № 1. P. e12337.
 8. Volf N.V., Privodnova E.Yu., Bazovkina D.V. The STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter protein: association with the efficiency of short-term memory in young and elderly subjects // *Neurosci. Behav. Physiol*. 2020. V. 50. № 6. P. 695.
 9. Volf N.V., Privodnova E.Yu. Background EEG activity mediates the association between the BDNF VAL66MET polymorphism and memory during aging // *Neurosci. Behav. Physiol*. 2023. V. 53. № 8. P. 1464.
 10. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci*. 2002. V. 14. № 3. P. 340.
 11. 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.
 12. Privodnova E.Y., Volf N.V. Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (BDNF) Val66Met Polymorphism with Individual Alpha Peak Frequency and Alpha Power in Adults // *Human Physiology*. 2023. V. 49. № 4. P. 357.
 13. Damirchi A., Hosseini F., Babaei P. Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: a small-scale study // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement*. 2018. V. 33. № 1. P. 20.
 14. Thibault S., McFall G.P., Wiebe S.A. et al. Genetic factors moderate everyday physical activity effects on executive functions in aging: Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology*. 2016. V. 30. № 1. P. 6.
 15. McGregor C.E., Irwin A.M., English A.W. The Val66Met BDNF polymorphism and peripheral nerve injury: enhanced regeneration in mouse met-carriers is not further improved with activity-dependent treatment // *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2019. V. 33. № 6. P. 407.
 16. Ward D.D., Summers M.J., Valenzuela M.J. et al. Associations of later-life education, the BDNF Val66Met polymorphism and cognitive change in older adults // *J. Prev. Alzheimers Dis*. 2020. V. 7. № 1. P. 37.
 17. Cade S., Zhou X.F., Bobrovskaya L. An imbalance in the pro/mature bdnf ratio occurs in multiple brain regions during normal ageing in wild-type mice // *J. Mol. Neurosci*. 2023. V. 73. № 6. P. 469.
 18. Kailainathan S., Piers T.M., Yi J.H. et al. Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) // *Pharmacol. Res*. 2016. V. 104. P. 97.
 19. Nilsson J., Ekblom M., Moberg M., Lövdén M. The role of acute changes in mBDNF, cortisol and pro-BDNF in predicting cognitive performance in old age // *Sci. Rep*. 2023. V. 13. № 1. P. 9418.

Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene and Work Intellectual Complexity: Associations with Speed Characteristics of Cognitive Activity in Aging

N. V. Volf^{a, b, *}, E. Yu. Privodnova^{a, b, **}

^a*Scientific-Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^{*}*E-mail: volfnv@neuronm.ru*

^{**}*E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru*

The high heterogeneity of cognitive aging is explained by the influence of both genetic and environmental factors. It has been shown that increasing cognitive reserve prevents the development of aging-related cognitive impairment. Education and level of professional activity are considered external factors in the formation of cognitive reserve. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is a neurotrophic factor involved in the processes of plasticity of the mature brain. A polymorphism (Val66Met) of the BDNF gene is associated with differential expression of BDNF, suggesting its potential role in the on cognitive training outcomes. The associations between Val66Met polymorphism and the effectiveness of mental training caused by and work intellectual complexity throughout adult life (in our study, a comparison of scientists - SA and people not associated with professional scientific activities — NSA remain unstudied. The objective of the study was to assess the modulating effect of these factors in relation to aging-related changes in the processes of attention and figurative creativity in models that allow us to consider both the efficiency and speed aspects of activity. The study involved 257 healthy young and 162 elderly Caucasians belonging to the groups of SA and NSA. It has been shown that the Val66Met polymorphism of the BDNF gene is associated with the influence of the level of professional activity on the efficiency of cognitive functions only in elderly subjects. At a higher intensity of intellectual activity (SA), Val/Val, but not Val/Met carriers, showed a reduction in the average reaction time in the Attention network test and an increase in fluency when testing figurative creativity compared to similar indicators of elderly subjects in the NSA group. The results obtained indicate greater plasticity of cognitive functions in carriers of the Val/Val genotype and may be used for prediction and development of methods for differentiated correction of age-related cognitive decline.

Keywords: BDNF, Val66Met polymorphism, cognitive training, Attention network test, figurative creativity, aging.

ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ВЕСОВОЙ НАГРУЗКИ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

© 2024 г. М. О. Сегизбаева^{1, *}, Б. А. Максименко¹, Ю. Н. Королев², Н. П. Александрова¹

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

²ФГБВОУ ВО Военно-медицинская Академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: segizbaevamo@infran.ru

Поступила в редакцию 27.05.2024 г.

После доработки 10.07.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Проведено сравнительное исследование объемно-скоростных показателей системы внешнего дыхания человека в условиях действия дополнительной весовой нагрузки: бронежилета весом 11 кг и рюкзака весом 15 кг. Характер изменений основных спирометрических параметров при действии повышенной весовой нагрузки типичен для рестриктивных нарушений легочной функции. Выраженное снижение значений форсированной жизненной емкости легких (FVC) и объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1) наблюдалось при выполнении теста с защитным бронежилетом. В условиях сочетания бронежилета и рюкзака эти изменения были выражены в большей степени ($p < 0.01$). При этом не отмечено значимых изменений величин индекса Тиффно (FEV_1/FVC). Кроме того, выявлено достоверное снижение значений максимальной произвольной вентиляции легких (MVV) на 8.1% в условиях действия бронежилета и на 18.5% при сочетании жилета и рюкзака относительно контроля ($p < 0.01$). Показана значимая корреляция между максимальной силой сокращений инспираторных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких как в контроле, так и при дополнительной весовой нагрузке. Возможно, что тренировка инспираторных мышц, направленная на увеличение их силы и выносливости, может быть эффективной стратегией для минимизации неблагоприятных последствий увеличенной весовой нагрузки при выполнении работ со специальным защитным оборудованием в разных сферах профессиональной деятельности человека.

Ключевые слова: спирометрия, дыхательные мышцы, максимальное инспираторное давление, максимальная произвольная вентиляция легких, средства защиты грудной клетки, бронежилет, рюкзак.

DOI: 10.31857/S0131164624050035, **EDN:** AOPWFR

Дополнительная весовая нагрузка — общее определение, объединяющее любое внешнее или внутреннее приложение избыточного веса на организм человека. Чаще всего внешняя дополнительная нагрузка в виде укомплектованных рюкзаков, защитных жилетов и специального оборудования локализуется на плечевом поясе и грудной клетке, хотя в разных профессиональных группах дополнительные элементы экипировки могут располагаться на голове (защитные шлемы), ступнях (специальная обувь), бедрах (особое снаряжение), кистях рук. Ряд областей профессиональной деятельности человека требует обязательного использования дополнительных средств защиты грудной клетки. При этом часто выполнение работ в защитных жилетах сочетается с необходимостью перемещения тяжелых грузов, что значительно увеличивает общую весовую нагрузку.

Дополнительная весовая нагрузка ограничивает подвижность грудной клетки, способствует увеличению эластического сопротивления и изменяет механику дыхания. Преодоление возросшего эластического сопротивления обеспечивается усиленной работой дыхательной мускулатуры. В настоящее время накоплен достаточно богатый экспериментальный материал о влиянии использования укомплектованных рюкзаков разного веса на функцию системы дыхания как в покое, так и при выполнении мышечной нагрузки [1–6]. Исследованиями разных авторов установлено, что дополнительный вес в виде рюкзака оказывает негативное влияние на легочную функцию. Было показано, что как FVC , так и FEV_1 снижаются под действием укомплектованного рюкзака весом от 6 кг и выше, имитируя легкие рестриктивные заболевания легких [4, 7 и др.]. Согласно литературным данным, оптимально допустимым считается вес

рюкзака, не превышающий 30—40% от массы тела здорового человека, выполняющего передвижение и перемещение груза в спокойном режиме [8]. В то же время на практике в условиях выполнения особых профессиональных задач возникает необходимость перемещения рюкзаков общим весом до 75 кг, что сопоставимо с массой человека [9].

В литературе крайне мало данных о сочетанном влиянии средств защиты грудной клетки и дополнительного веса в виде укомплектованного рюкзака на объемно-скоростные показатели внешнего дыхания человека [10]. Проведение подобных исследований чрезвычайно актуально в связи с расширением профессиональных сфер, где необходимо сочетание использования средств индивидуальной защиты и специального обмундирования, а также перемещения тяжелого оборудования, что повышает общую весовую нагрузку на организм человека. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния профессионального защитного бронежилета и сочетания бронежилета с дополнительной весовой нагрузкой на функцию внешнего дыхания человека в условиях покоя.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 9 молодых мужчин-добровольцев — студентов вуза, активно занимающихся общей спортивной подготовкой. Все обследуемые не имели в анамнезе бронхо-легочных, сердечно-сосудистых и нейромышечных заболеваний и не были подвержены острым респираторным вирусным инфекциям в течение предшествующих 2 мес. Все участники исследования были одной возрастной категории, имели сходные антропометрические данные, вели однотипный образ жизни (табл. 1). Испытуемые не имели табачной зависимости и на момент проведения исследования не принимали каких-либо фармацевтических препаратов. Всем участникам исследования была проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометра *MicroLoop* (*Fusion Care*, Великобритания) с использованием индивидуальных антибактериальных одноразовых фильтров (*FusionCare*, Великобритания). Измерения проводили в положении стоя: 1) без дополнительной весовой нагрузки (контроль), 2) в условиях использования профессионального средства индивидуальной защиты — наружного бронежилета 6-го класса защиты с полным комплектом плит общим весом 11 кг, и 3) при сочетании использования

указанного бронежилета и воздействия дополнительного веса в виде наполненного песком рюкзака общей массой 15 кг. Временной интервал между тестами составлял 7 дней. В каждом из трех тестирований определяли объемно-скоростные показатели функции внешнего дыхания — функциональную жизненную емкость легких (*FVC*), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (*FEV₁*), пиковую скорость выдоха (*PEF*), пиковую скорость вдоха (*PIF*), индекс Тиффно *FEV₁/FVC*, а также измеряли максимальную произвольную вентиляцию легких (*MVV*) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (*ATS*) и Европейского респираторного общества (*ERS*) [11]. Эти параметры зависят от функциональных возможностей респираторной мускулатуры, что позволяет косвенно оценить ее функциональный резерв.

Силу сокращений инспираторных мышц оценивали по величине ротового давления, генерируемого во время максимальных произвольных инспираторных усилий (*MIP*) при перекрытых воздухоносных путях. Маневр выполняли от уровня остаточного объема легких. Измерения *MIP* проводили с помощью портативного прибора *RPM* (*FusionCare*, Великобритания) в соответствии с рекомендациями по тестированию дыхательных мышц, разработанными совместно *ATS* и *ERS* в 2002 г. [12]. Согласно им, максимальное давление регистрируется в самом начале маневра и должно поддерживаться, по крайней мере, 1 с (плато давления) в 3—4-секундном усилии. Использовали мягкие латексные загубники, соединенные с одноразовыми антибактериальными фильтрами от производителя оборудования (*FusionCare*, Великобритания). Именно такие загубники плотно облегают ротовую полость и предотвращают даже минимальную утечку воздуха при выполнении форсированных инспираторных и экспираторных маневров [13, 14]. Измерения производили не менее 5 раз с перерывами в 1 мин, в расчет принимали максимальную из достигнутых величин *MIP*.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ *Microsoft Excel* и *Statistica 7.0* для *Windows*. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение $m \pm SD$ с указанием диапазона минимально-максимальных значений. Тест Шапиро—Уилка использовали для оценки нормальности распределения данных. В случае нормального распределения переменных применяли однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ *ANOVA*.

Таблица 1. Антропометрические показатели испытуемых

Возраст (л)	Рост (см)	Вес (кг)	Индекс массы тела
19.22 $\pm$ 1.23 (18–22)	179.2 $\pm$ 4.89 (172–186)	70 $\pm$ 6.46 (62–78)	21.77 $\pm$ 1.54 (19.6–24.0)

Степень корреляционной связи между силой дыхательных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких оценивали по значениям коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние значения объемно-скоростных параметров внешнего дыхания представлены в табл. 2. Анализ результатов проведенного исследования показал, что в условиях действия защитного бронежилета существенно снижаются значения FVC (6.9%), FEV_1 (4.1%), PEF (4.3%), PIF (4.9%) по сравнению с контролем. В условиях сочетания защитного жилета и рюкзака снижение значений этих показателей было более выражено (табл. 2). В то же время не наблюдалось существенных изменений значений индекса Тиффно FEV_1/FVC и PEF . Кроме того, выявлено достоверное снижение значений максимальной произвольной вентиляции легких как при действии только жилета (на 8.1%), так и при сочетании жилета и рюкзака (18.5%) по сравнению с контролем. Характерно, что при действии защитного жилета достижение максимальной произвольной вентиляции легких обеспечивалось за счет значимого увеличения частоты дыхания при снижении величины дыхательного объема по сравнению с контролем (табл. 3). При сочетании жилета и рюкзака такие изменения паттерна дыхания были выражены в большей степени. С увеличением весовой нагрузки скорость инспираторного потока также существенно снижалась, но не наблюдалось изменения отношения длительности вдоха к длительности всего дыхательного цикла (см. табл. 3).

Среднее значение максимального инспираторного давления, отражающего максимальную силу сокращений всех инспираторных мышц, в исследуемой группе добровольцев составило 126.44 мм вод. ст. (108–164). Результаты корреляционного анализа указывают на наличие тесной корреляционной связи между величиной максимальной произвольной вентиляции легких и максимального инспираторного давления в контроле ($r = 0.87$; $p < 0.01$), а также при действии жилета ($r = 0.73$; $p < 0.05$) и при сочетании жилета и рюкзака ($r = 0.67$; $p < 0.05$) (рис. 1). Наряду с этим в условиях действия дополнительной весовой нагрузки при одинаковом инспираторном усилии достигается меньшая величина максимальной вентиляции легких, чем в контрольных условиях при отсутствии дополнительной нагрузки, что свидетельствует о снижении эффективности сокращений дыхательных мышц.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дополнительный вес, приложенный к плечевому поясу и грудной клетке (рюкзаки, профессиональное обмундирование и оборудование), создает повышенную нагрузку не только на опорно-локомоторную и сердечно-сосудистую системы, но и на респираторную систему человека, способствуя нарушению ее нормальной функции как в покое [1, 2], так и при выполнении физической работы [3, 4, 15–17]. Специализированные профессиональные средства защиты грудной клетки, и в частности бронежилеты, оказывают два вида воздействий на систему дыхания человека — дополнительную весовую нагрузку и механическое ограничение

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания в контроле и под действием дополнительной весовой нагрузки

Показатель	Контроль	Жилет	Жилет + рюкзак	Ж/К	Ж + Р/К	Ж + Р/Ж
FVC , л	5.37 ± 0.71 (4.66–5.89)	5.0 ± 0.42 (4.41–5.53)	4.91 ± 0.33 (4.4–5.36)	–6.9**	–8.6**	–1.8
FEV_1 , л/с	4.49 ± 0.42 (3.93–4.89)	4.31 ± 0.27 (3.91–4.75)	4.2 ± 0.27 (3.78–4.63)	–4.08*	–6.5**	–2.6
FEV_1/FVC	87.0 ± 8.3 (74–99)	86.0 ± 7.6 (71–96)	86.0 ± 1.11 (70–91)	–1.1	–1.1	0
PEF , л/с	8.84 ± 1.3 (7.7–10.06)	8.56 ± 1.13 (7.38–10.27)	8.44 ± 1.18 (6.89–9.8)	–3.2	–4.52*	–1.4
PIF , л/с	7.69 ± 1.28 (6.89–9.58)	7.35 ± 1.31 (5.94–9.83)	7.26 ± 0.55 (6.3–7.91)	–4.4	–5.6*	–1.2

Примечание: FVC — функциональная жизненная емкость легких, л; FEV_1 — объем форсированного выдоха в первую секунду; FEV_1/FVC — индекс Тиффно, %; PEF — пиковая объемная скорость выдоха, л/мин; PIF — пиковая объемная скорость вдоха, л/мин; MVV — максимальная произвольная вентиляция легких, л/мин; Ж/К, Ж + Р/К, — изменение показателей, измеренных при надетом бронежилете, а также при надетом бронежилете и рюкзаке, выраженное в % к контрольным данным; Ж + Р/Ж — изменение показателей, измеренных при надетом бронежилете и рюкзаке, выраженное в % к показателям, полученным при надетом бронежилете. * — при $p < 0.05$; ** — при $p < 0.01$.

Таблица 3. Максимальная вентиляция легких и ее составляющие в контроле и под действием дополнительной весовой нагрузки

Показатель	Контроль	Жилет	Жилет + рюкзак	Ж/К	Ж + Р/К	Ж + Р/Ж
MVV , л	149.78 ± 13.51 (132–173)	137.72 ± 19.48 (108–157)	122.11 ± 14.24 (105–149)	–8.1**	–18.5**	–11.3*
f , цикл/мин	119.8 ± 10.42 (70–160)	136.11 ± 9.55 (104–175)	137.43 ± 12.43 (99–168)	+13.6**	+14.7**	+1.0
V_T , л	1.28 ± 0.11 (0.86–2.05)	1.04 ± 0.11 (0.65–1.44)	0.91 ± 0.12 (0.61–1.41)	–18.8**	–28.9**	–12.5
T_I/T_T	0.47 ± 0.01 (0.45–0.5)	0.48 ± 0.01 (0.45–0.51)	0.50 ± 0.01 (0.45–0.54)	+2.1	+6.4	+4.1
V_T/T_T , л/с	5.13 ± 0.17 (4.76–6.16)	4.8 ± 0.21 (3.55–5.63)	4.3 ± 0.27 (3.52–5.53)	–6.4*	–16.2*	–10.4

Примечание: MVV – максимальная произвольная вентиляция легких, л; f – частота дыхания, цикл/мин; V_T – дыхательный объем, л; T_I/T_T – отношение длительности вдоха к длительности всего дыхательного цикла; V_T/T_T – отношение дыхательного объема к длительности инспираторной фазы дыхательного цикла – скорость инспираторного потока. Остальные обозначения см. в табл. 2.

подвижности грудной клетки из-за конструктивных особенностей защитных бронежилетов, фиксирующих лямок и ремней. Дополнительный вес, приложенный к грудной клетке, препятствует свободному расширению грудной полости при вдохе и, соответственно, вызывает ограничение рабочих легочных объемов, нарушая нормальное

функционирование системы дыхания [9]. При использовании тяжелого вспомогательного оборудования, перемещаемого на спине, на пояс и в руках, дополнительная нагрузка возрастает пропорционально его весу.

Результаты настоящего исследования показали, что дополнительная весовая нагрузка в виде защитного бронежилета, особенно при сочетании бронежилета и укомплектованного рюкзака суммарным весом 26 кг, даже в условиях покоя вызывает нарушение функции внешнего дыхания. Выраженное снижение FVC и FEV_1 наблюдалось при выполнении теста с защитным бронежилетом. Величина таких изменений при сочетанном действии жилета и рюкзака была более значительной по сравнению с отдельно применяемым жилетом (табл. 2). При этом не отмечено изменений индекса Тиффно (FEV_1/FVC), величина которого снижается при бронхиальной обструкции. Для обструктивных нарушений характерно уменьшение FEV_1 на фоне отсутствия или менее значительного снижения FVC , что и отражается в снижении индекса Тиффно. При рестриктивных нарушениях дыхания индекс Тиффно не изменяется, так как уменьшение FVC и FEV_1 происходит пропорционально. Таким образом, обнаруженный нами характер изменений основных спирометрических параметров при действии повышенной весовой нагрузки, используемой в настоящем исследовании, типичен для рестриктивных нарушений легочной функции.

Подобный паттерн изменений легочной функции наблюдался также в других исследованиях при увеличении веса рюкзака от 10 до 30 кг, причем как у мужчин, так и у женщин [18, 19]. Схожие

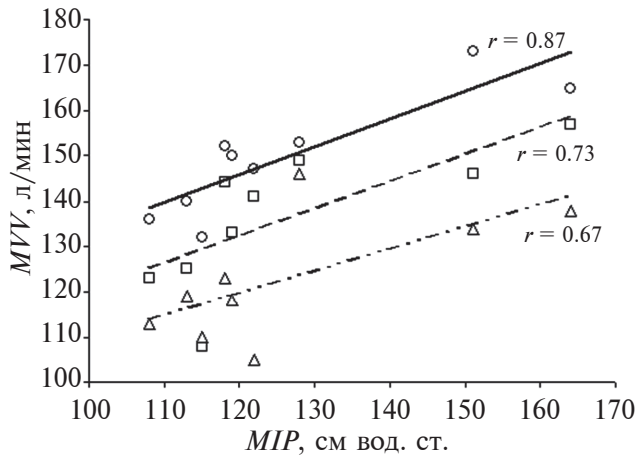


Рис. 1. Корреляционная зависимость между максимальным инспираторным давлением (MIP) и максимальной произвольной вентиляцией легких (MVV) у здоровых добровольцев в контроле при отсутствии дополнительной весовой нагрузки (кружки и сплошная линия тренда), при действии защитного жилета (квадраты и штриховая линия) и сочетании жилета и рюкзака (треугольники и пунктирная линия). Коэффициенты корреляции (r) указаны рядом с линией тренда.

изменения основных объемно-скоростных показателей функции внешнего дыхания были обнаружены под влиянием рюкзака суммарным весом 15 кг при свободном и тесном прилегании лямок [1, 2] или при действии только защитного жилета [3, 20]. Есть данные о снижении FVC , FEV_1 и MVV на 5, 6 и 8% соответственно под действием рюкзака общим весом 25 кг (35% от массы тела обследуемого), при этом такая же дополнительная весовая нагрузка в виде утяжеленного жилета вызвала снижение указанных показателей на 12% [21]. Другими авторами было показано, что FEV_1 снижается в покое на 8% под действием рюкзака массой 35 кг [22], а под действием защитного жилета весом 8 и 10 кг FVC и FEV_1 снижаются соответственно на 4 и 6% [6]. Оубликованы данные, что рюкзак весом 6 кг может вызывать легкий рестриктивный тип вентиляционных нарушений функции легких, причем этот эффект был более выражен при использовании рюкзака с одним ремнем, пересекающим грудную клетку, чем при использовании рюкзака с традиционными двойными плечевыми ремнями [7].

Сходные изменения легочной функции наблюдаются и у пациентов с избыточной массой тела вследствие ограничения движения грудной клетки [23]. Установлено, что, кроме механического ограничения движений грудной клетки, дополнительный вес может повышать транспульмональное давление, приводя к увеличению объема закрытия и, в конечном итоге, к увеличению остаточного объема легких [24, 25]. В таких условиях в первую очередь происходит повышение нагрузки на инспираторные мышцы, которые вынуждены развивать большее усилие для преодоления возросшего эластического сопротивления. При этом дыхательные мышцы вынуждены сокращаться на неоптимальной части кривой длины-напряжения, что также потенциально способствует увеличению работы дыхания [9, 26].

Снижение максимальной произвольной вентиляции легких, обнаруженное в настоящем исследовании при тестировании с дополнительной весовой нагрузкой, позволяет предположить, что в реальных условиях выполнения профессиональных работ с использованием тяжелого обмундирования возможно значительное ухудшение функционального состояния инспираторной мускулатуры и снижение эффективности сокращений дыхательных мышц. В таких условиях диафрагма, инспираторные мышцы грудной клетки и все вспомогательные инспираторные мышцы будут сокращаться в усиленном режиме, обеспечивая прирост вентиляции легких в соответствии с повышенным уровнем метаболических затрат организма. В случае выполнения работ в течение длительного времени появляется вероятность развития утомления инспираторной мускулатуры, что в свою очередь будет способствовать ограничению общей

работоспособности человека. Выявленная в данном исследовании тесная положительная корреляционная зависимость между силой инспираторных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких позволяет предположить, что тренировка их силы и выносливости может быть адекватным методом повышения устойчивости дыхательных мышц к развитию утомления при выполнении работ с дополнительной весовой нагрузкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы. Увеличение дополнительной весовой нагрузки при использовании средств защиты грудной клетки и укомплектованного рюкзака суммарным весом 26 кг вызывает нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу в условиях покоя. Наблюдается снижение эффективности сокращений инспираторных мышц и произвольной максимальной вентиляции легких. Выявлена тесная корреляционная зависимость между максимальной силой сокращений инспираторных мышц и максимальной произвольной вентиляцией как в контрольных условиях, так и при действии добавочной весовой нагрузки. Полученные данные позволяют предположить, что тренировка инспираторной мускулатуры, направленная на увеличение ее силы и выносливости, может быть эффективной стратегией для снижения неблагоприятных последствий увеличенной весовой нагрузки и ограничения инспираторных экскурсий грудной клетки, создаваемых бронежилетом и укомплектованным рюкзаком в особых условиях профессиональной деятельности человека.

Финансирование работы. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург), протокол № 23-03 от 05.12.2023 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Muza S.R., Latzka W.A., Epstein Y., Pandolf K.B.* Load carriage induced alterations of pulmonary function // *Int. J. Ind. Ergon.* 1989. V. 3. № 3. P. 221.
2. *Bygrave S., Legg S.J., Myers S., Llewellyn M.* Effect of backpack fit on lung function // *Ergonomics.* 2004. V. 47. № 3. P. 324.
3. *Majumdar D., Srivastava K.K., Purkayastha S.S. et al.* Physiological effects of wearing heavy body armour on male soldiers // *Int. J. Ind. Ergon.* 1997. V. 20. № 2. P. 155.
4. *Dominelli P.B., Sheel A.W., Foster G.E.* Effect of carrying a weighted backpack on lung mechanics during treadmill walking in healthy men // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 6. P. 2001.
5. *Phillips D.B., Stickland M.K., Petersen S.R.* Ventilatory responses to prolonged exercise with heavy load carriage // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016. V. 116. № 1. P. 19.
6. *Armstrong N.C., Gay L.A.* The effect of flexible body armour on pulmonary function // *Ergonomics.* 2016. V. 59. № 5. P. 692.
7. *Legg S.J., Cruz C.O.* Effect of single and double strap backpacks on lung function // *Ergonomics.* 2004. V. 47. № 3. P. 318.
8. *Kinoshita H.* Effects of different loads and carrying systems on selected biomechanical parameters describing walking gait // *Ergonomics.* 1985. V. 28. № 9. P. 1347.
9. *Brown P.I., McConnell A.K.* Respiratory-related limitations in physically demanding occupations // *Aviat. Space Environ. Med.* 2012. V. 83. № 4. P. 424.
10. *Armstrong N.C., Ward A., Lomax M. et al.* Wearing body armour and backpack loads increase the likelihood of expiratory flow limitation and respiratory muscle fatigue during marching // *Ergonomics.* 2019. V. 62. № 9. P. 1181.
11. *Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al.* General considerations for lung function testing // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. № 1. P. 153.
12. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 166. № 4. P. 518.
13. *Black L.F., Hyatt R.E.* Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969. V. 99. № 5. P. 696.
14. *Сегизбаева М.О., Александрова Н.П.* Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 2. С. 115.
15. *Faghy M., Brown P.* Thoracic load carriage-induced respiratory muscle fatigue // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014. V. 114. № 5. P. 1085.
16. *Shei R.J., Chapman R.F., Gruber A.H., Mickleborough T.D.* Respiratory Effects of Thoracic Load Carriage Exercise and Inspiratory Muscle Training as a Strategy to Optimize Respiratory Muscle Performance with Load Carriage // *Springer Sci. Rev.* 2017. V. 5. № 1–2. P. 49.
17. *Faghy M.A., Shei R.J., Armstrong N.C.D. et al.* Physiological impact of load carriage exercise: Current understanding and future research directions // *Physiol. Rep.* 2022. V. 10. № 21. P. e15502.
18. *Walker R.E., Swain D.P., Ringleb S.I., Colberg S.R.* Effect of added mass on treadmill performance and pulmonary function // *J. Strength Cond. Res.* 2015. V. 29. № 4. P. 882.
19. *Phillips D.B., Ehnes C.M., Stickland M.K., Petersen S.R.* Ventilatory responses in males and females during graded exercise with and without thoracic load carriage // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019. V. 119. № 2. P. 441.
20. *Legg S.J.* Influence of body armour on pulmonary function // *Ergonomics.* 1988. V. 31. № 3. P. 349.
21. *Legg S.J., Mahanty A.* Comparison of Five Models of Carrying a Load Close to the Trunk // *Ergonomics.* 1985. V. 28. № 12. P. 1653.
22. *Dominelli P.B., Sheel A.W.* Experimental approaches to the study of the mechanics of breathing during exercise // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012. V. 180. № 2–3. P. 147.
23. *Dixon A.E., Peters U.* The effect of obesity on lung function // *Expert Rev. Respir. Med.* 2018. V. 12. № 9. P. 755.
24. *Jenkins S.C., Moxham J.* The effects of mild obesity on lung function // *Respir. Med.* 1991. V. 85. № 4. P. 309.
25. *Sharp J.T., Barrocas M., Chokroverty S.* The cardiorespiratory effects of obesity // *Clin. Chest Med.* 1980. V. 1. № 1. P. 103.
26. *Farkas G.A., Cerny F.J., Rochester D.F.* Contractility of the ventilatory pump muscles // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1996. V. 28. № 9. P. 1106.

REFERENCES

1. *Muza S.R., Latzka W.A., Epstein Y., Pandolf K.B.* Load carriage induced alterations of pulmonary function // *Int. J. Ind. Ergon.* 1989. V. 3. № 3. P. 221.
2. *Bygrave S., Legg S.J., Myers S., Llewellyn M.* Effect of backpack fit on lung function // *Ergonomics.* 2004. V. 47. № 3. P. 324.
3. *Majumdar D., Srivastava K.K., Purkayastha S.S. et al.* Physiological effects of wearing heavy body armour on male soldiers // *Int. J. Ind. Ergon.* 1997. V. 20. № 2. P. 155.
4. *Dominelli P.B., Sheel A.W., Foster G.E.* Effect of carrying a weighted backpack on lung mechanics during treadmill walking in healthy men // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 6. P. 2001.

5. *Phillips D.B., Stickland M.K., Petersen S.R.* Ventilatory responses to prolonged exercise with heavy load carriage // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016. V. 116. № 1. P. 19.
6. *Armstrong N.C., Gay L.A.* The effect of flexible body armour on pulmonary function // *Ergonomics.* 2016. V. 59. № 5. P. 692.
7. *Legg S.J., Cruz C.O.* Effect of single and double strap backpacks on lung function // *Ergonomics.* 2004. V. 47. № 3. P. 318.
8. *Kinoshita H.* Effects of different loads and carrying systems on selected biomechanical parameters describing walking gait // *Ergonomics.* 1985. V. 28. № 9. P. 1347.
9. *Brown P.I., McConnell A.K.* Respiratory-related limitations in physically demanding occupations // *Aviat. Space Environ. Med.* 2012. V. 83. № 4. P. 424.
10. *Armstrong N.C., Ward A., Lomax M. et al.* Wearing body armour and backpack loads increase the likelihood of expiratory flow limitation and respiratory muscle fatigue during marching // *Ergonomics.* 2019. V. 62. № 9. P. 1181.
11. *Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al.* General considerations for lung function testing // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. № 1. P. 153.
12. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 166. № 4. P. 518.
13. *Black L.F., Hyatt R.E.* Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969. V. 99. № 5. P. 696.
14. *Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P.* Assessment of the Functional State of Respiratory Muscles: Methodological Aspects and Data Interpretation Muscles // *Human Physiology.* 2019. V. 45. № 2. P. 213.
15. *Faghy M., Brown P.* Thoracic load carriage-induced respiratory muscle fatigue // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014. V. 114. № 5. P. 1085.
16. *Shei R.J., Chapman R.F., Gruber A.H., Mickleborough T.D.* Respiratory Effects of Thoracic Load Carriage Exercise and Inspiratory Muscle Training as a Strategy to Optimize Respiratory Muscle Performance with Load Carriage // *Springer Sci. Rev.* 2017. V. 5. № 1–2. P. 49.
17. *Faghy M.A., Shei R.J., Armstrong N.C.D. et al.* Physiological impact of load carriage exercise: Current understanding and future research directions // *Physiol. Rep.* 2022. V. 10. № 21. P. e15502.
18. *Walker R.E., Swain D.P., Ringleb S.I., Colberg S.R.* Effect of added mass on treadmill performance and pulmonary function // *J. Strength Cond. Res.* 2015. V. 29. № 4. P. 882.
19. *Phillips D.B., Ehnes C.M., Stickland M.K., Petersen S.R.* Ventilatory responses in males and females during graded exercise with and without thoracic load carriage // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019. V. 119. № 2. P. 441.
20. *Legg S.J.* Influence of body armour on pulmonary function // *Ergonomics.* 1988. V. 31. № 3. P. 349.
21. *Legg S.J., Mahanty A.* Comparison of Five Models of Carrying a Load Close to the Trunk // *Ergonomics.* 1985. V. 28. № 12. P. 1653.
22. *Dominelli P.B., Sheel A.W.* Experimental approaches to the study of the mechanics of breathing during exercise // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012. V. 180. № 2–3. P. 147.
23. *Dixon A.E., Peters U.* The effect of obesity on lung function // *Expert Rev. Respir. Med.* 2018. V. 12. № 9. P. 755.
24. *Jenkins S.C., Moxham J.* The effects of mild obesity on lung function // *Respir. Med.* 1991. V. 85. № 4. P. 309.
25. *Sharp J.T., Barrocas M., Chokroverty S.* The cardiorespiratory effects of obesity // *Clin. Chest Med.* 1980. V. 1. № 1. P. 103.
26. *Farkas G.A., Cerny F.J., Rochester D.F.* Contractility of the ventilatory pump muscles // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1996. V. 28. № 9. P. 1106.

The Effect of Added Mass on Pulmonary Function

M. O. Segizbaeva^{a, *}, B. A. Maksimenko^a, Yu. N. Korolyov^b, N. P. Aleksandrova^b

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

^b*S.M. Kirov Military-Medical Academy, St. Petersburg, Russia*

^{*}*E-mail: segizbaevamo@infran.ru*

A comparative study of the volume-velocity parameters of the human external respiration system was carried out under the influence of an additional weight load: a body armor weighing 11 kg and a backpack weighing 15 kg. The nature of changes in the main spirometric parameters under the influence of an added mass is typical for restrictive disorders of pulmonary function. A marked decrease in forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) values was observed when performing the test with a protective vest. In the conditions of a combination of body armor and a backpack, these changes were more pronounced ($p < 0.01$). At the same time, there were no significant changes in the Tiffno index values (FEV₁/FVC). In addition, a significant decrease in the values of maximum voluntary ventilation (MVV) was revealed by 8.1% under the influence of body armor, and by 18.5% with a combination of a vest and a backpack relative to the control ($p < 0.01$). A significant correlation was shown between the maximum force of contraction of the inspiratory muscles and the maximum voluntary ventilation of the lungs both in the control and with an additional weight load. It is possible that the inspiratory muscles training, aimed at increasing their strength and endurance, can be an effective strategy for minimizing the adverse effects of increased weight load when performing work with special protective equipment in various areas of human professional activity.

Keywords: spirometry, respiratory muscles, maximal inspiratory pressure, maximal voluntary ventilation, chest protection, body armor, backpack.

УДК 612.216.2

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОЙ ЛУННОЙ ГРАВИТАЦИИ И МИКРОГРАВИТАЦИИ

© 2024 г. А. А. Пучкова*, В. П. Катунцев, А. В. Шпаков,
Д. М. Ставровская, Г. К. Примаченко, В. М. Баранов

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

*E-mail: alina.a.puchkova@gmail.com

Поступила в редакцию 03.05.2024 г.

После доработки 28.06.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

В данной статье представлены основные результаты серии экспериментов, посвященных изучению влияния моделированной микрогравитации и лунной гравитации на функцию внешнего дыхания человека. Показано, что пребывание человека в условиях антиортостатической (модель физиологических эффектов микрогравитации) и ортостатической гипокинезии (модель физиологических эффектов лунной гравитации), аналогично горизонтальному положению, приводит к клинически не значимому снижению основных респираторных показателей в первые часы воздействия. В дальнейшем, в ходе гипокинезии эти изменения постепенно нивелируются. После прекращения экспериментального воздействия показатели функции внешнего дыхания восстанавливаются до уровня фоновых значений.

Ключевые слова: дыхательная система, спирометрия, ортостатическая гипокинезия, лунная гравитация, антиортостатическая гипокинезия, микрогравитация, космический полет.

DOI: 10.31857/S0131164624050041, **EDN:** AOOONP

Как известно, за более чем 60-летний период, прошедший со дня первого полета человека в космос, было выполнено большое количество работ, посвященных изучению влияния микрогравитации на различные физиологические системы организма человека [1, 2]. Однако особенностям состояния дыхательной системы в космических и модельных исследованиях уделяется сравнительно небольшое внимание, поскольку критических эффектов воздействия микрогравитации на эту систему до настоящего времени обнаружено не было [3]. Проведенные на данный момент исследования показывают, что, несмотря на изменения в функционировании дыхательной системы в острый период воздействия микрогравитации, легкие продолжают достаточно хорошо выполнять свои основные функции в измененной среде обитания человека [4–6].

Вместе с тем тесная функциональная взаимосвязь дыхания с другими физиологическими системами, прежде всего, с сердечно-сосудистой системой [7], определяет важность контроля и оценки состояния респираторной системы в космическом полете (КП) и при наземном моделировании

отдельных его факторов. Особенно актуальным это становится в преддверии реализации космических программ, направленных на подготовку и осуществление пилотируемых полетов на Луну — на данный момент собрано и проанализировано недостаточно информации о влиянии на организм человека факторов, характерных для пребывания космонавтов на лунной поверхности [8].

Цель работы — изучение влияния моделированной микрогравитации и лунной гравитации на функцию внешнего дыхания человека.

МЕТОДИКА

При участии 32 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст 26.1 ± 5.2 лет, $M \pm SD$) были проведены 4 серии экспериментальных исследований. Все испытуемые прошли медицинский отбор и на момент проведения исследований не имели острых или хронических заболеваний, в том числе заболеваний дыхательной системы.

Моделирование физиологических эффектов лунной гравитации осуществляли путем перевода

человека в ортостатическое положение с углом наклона тела $+9.6^\circ$ по отношению к горизонту с опорной нагрузкой, равной $1/6$ веса тела [9]. При многосуточном моделировании испытуемые находились в условиях ортостатической гипокинезии (ОГ) в дневное время (с 7.00 до 23.00), а на период ночного сна (с 23.00 до 07.00) переводились в горизонтальное положение.

Моделирование физиологических эффектов микрогравитации осуществляли с использованием модели антиортостатической гипокинезии (АНОГ) с углом наклона тела относительно горизонта -6° [10, 11].

7-суточная ортостатическая гипокинезия. В этом исследовании 6 добровольцев в возрасте 21–27 лет (масса тела 82.5 ± 7.4 кг, длина тела 183.7 ± 6.2 см) в течение 7 сут находились в условиях ОГ. Исследование функции внешнего дыхания (спирометрию) проводили за сутки перед началом ОГ (фон), в первые сутки ОГ через 7 ч после начала воздействия (7 ч ОГ), на 3-и и 7-е сут ОГ.

7-часовая ортостатическая и горизонтальная гипокинезия. В данном исследовании принимали участие 10 испытуемых-добровольцев в возрасте от 20 до 36 лет (масса тела 79.4 ± 6.4 кг, длина тела 179.6 ± 6.1 см). С участием каждого обследуемого были проведены 2 эксперимента. В первом испытуемые в течение 7 ч находились в условиях ОГ. Полученные результаты были сопоставлены с результатами второго эксперимента, в котором эти же испытуемые находились в течение 7 ч в горизонтальном положении (горизонтальная гипокинезия, ГГ). Исследование функции внешнего дыхания проводили утром перед началом экспериментального воздействия (фон) и через 7 ч гипокинезии (7 ч ОГ, 7 ч ГГ).

3-суточная антиортостатическая гипокинезия. В данном исследовании 6 испытуемых-добровольцев в возрасте от 18 до 40 лет (масса тела 78.1 ± 9.6 кг, длина тела 176.3 ± 4.8 см) находились в течение 3 сут в условиях АНОГ. Спирометрическое исследование проводили за 2-е сут перед началом гипокинезии (фон), на 1-е (7 ч АНОГ) и 3-и сут гипокинезии, а также на 2-е сутки после окончания экспериментального воздействия ($R+1$).

Последовательное воздействие 3-суточной антиортостатической и 7-суточной ортостатической гипокинезии. В экспериментальном исследовании принимали участие 10 испытуемых в возрасте от 22 до 33 лет (масса тела 76.1 ± 7.7 кг, длина тела 178.8 ± 6.0 см). Испытуемые были разделены на две равные группы: “Контроль” и “Тренировка”, отличавшиеся друг от друга тем, что во 2-й испытуемые, начиная с 4-х сут гипокинезии, т.е. с момента перехода из АНОГ в ОГ, выполняли ежедневные физические тренировки на специально разработанном стенде в ортостатическом положении

с использованием велоэргометра *Ergomedic 915E (MONARK, Швеция)*. За основу тренировочной программы была взята методика тренировок космонавтов на борту Международной космической станции — 4-дневный тренировочный микроцикл [12]. С учетом проведения кардиопульмонального нагрузочного тестирования на 4-е сут гипокинезии, тренировка на 5-е сут имела восстановительную направленность и выполнялась с нагрузкой значительно ниже субмаксимальной. Следовательно, реализацию тренировок испытуемых по 4-дневному микроциклу выполняли, начиная с 6-х сут гипокинезии (или 2-х сут пребывания в ортостатическом положении). Исследование функции внешнего дыхания проводили за 2-е сут перед началом экспериментального воздействия (фон), через 1 ч после перевода в АНОГ (1 ч АНОГ), на 4-й день экспериментального воздействия — через 1 ч после перевода в ОГ (1 ч ОГ), на 7-е сут ортостатической гипокинезии (т.е. 10-е сут эксперимента — 7-е сут ОГ), а также на 2-е сутки после окончания экспериментального воздействия ($R+1$).

Регистрация параметров внешнего дыхания. Исследование функции внешнего дыхания проводили согласно методическому руководству Российского респираторного общества [13] в состоянии покоя в положении сидя в фоновом периоде и периоде восстановления, лежа — в условиях экспериментального воздействия. Для измерения параметров, характеризующих легочные объемы, использовали спирометрическую систему *MetaLyzer 3B* с программным обеспечением *MetaSoft 2 (CORTEX Biophysik, Германия)*.

При спирометрическом исследовании регистрировали следующие базовые показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), резервный объем вдоха ($PO_{вд}$); при проведении форсированных маневров — форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду маневра ФЖЕЛ ($ОФВ_1$), индекс Генслера ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС), среднюю объемную скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) и максимальную вентиляцию легких (МВЛ).

Для получения корректных результатов испытуемые воспроизводили не менее 3 (но не более 8) технически приемлемых маневров ЖЕЛ и ФЖЕЛ, соответствующих критериям повторяемости. Для анализа использовали результат лучшей попытки (максимальные значения из всех приемлемых попыток). При измерении МВЛ испытуемые выполняли одну попытку. Динамику показателей ЖЕЛ и $ОФВ_1$ считали клинически значимой при их изменении относительно фоновых значений $>12\%$, показателя $СОС_{25-75}$ — при изменении $>30\%$.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку полученных в ходе эксперимента данных проводили с использованием программного пакета *Statistica 12* и свободной программной среды вычислений *R* (v.4.3.2). Выборки оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро—Уилка. Для проверки различий между двумя сравниваемыми выборками применяли непараметрический *T*-критерий Уилкоксона для зависимых выборок и для оценки различий между независимыми выборками — *U*-критерий Манна—Уитни. При сравнении нескольких зависимых выборок использовали критерий Фридмана (*Friedman*) или при наличии пропуска в ряде данных — критерий Скиллинга—Мака (*SM*). В случае обнаружения статистически значимых различий между зависимыми выборками проводили апостериорный (*post-hoc*) анализ с использованием критерия Немецьи. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли критерий Краскела—Уоллиса с последующим апостериорным анализом с использованием критерия Данна. Изменения считали достоверными при $p < 0.05$. Данные в таблицах представлены медианой (*Me*), нижним (*LQ*) и верхним (*UQ*) квартилями в виде *Me (LQ; UQ)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

7-суточная ортостатическая гипокинезия. Воздействие условий ОГ приводило к изменению легочных объемов (табл. 1). На первые сутки ОГ (7 ч ОГ) по сравнению с фоновыми значениями в положении сидя отмечено снижение (не выходящее за пределы нормальных физиологических значений) величины ФЖЕЛ и ОФВ₁. В дальнейшем, после 1-х сут воздействия ОГ, отмечали нивелирование полученных изменений — увеличение (восстановление) показателей к 7-м сут экспериментального воздействия.

Таким образом, в условиях моделирования физиологических эффектов лунной гравитации наибольшие изменения функции внешнего дыхания были отмечены через 7 ч после начала экспериментального воздействия. Однако найденные изменения не выходили за пределы нормальных значений и были клинически не значимы.

7-часовая ортостатическая и горизонтальная гипокинезия. Динамика легочных объемов после 7 ч воздействия условий ОГ имела схожий с ГГ характер изменений (табл. 2). Так, через 7 ч воздействия ОГ и ГГ выявлено достоверное снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁. В динамике РО_{вд} в серии с ОГ отмечали обратные изменения — увеличение значений показателя через 7 ч ОГ. Достоверных различий в динамике изменения всех параметров между двумя группами обнаружено не было.

Все вышеперечисленные изменения изучаемых показателей, полученные в данном исследовании, не выходили за пределы нормальных физиологических значений для группы участвовавших в эксперименте обследуемых лиц.

3-суточная антиортостатическая гипокинезия. В условиях АНОГ, как и в исследованиях с использованием ОГ и ГГ, отмечали снижение ЖЕЛ и ОФВ₁ и увеличение РО_{вд} через 7 ч от начала гипокинезии с последующим постепенным восстановлением значений показателей (табл. 3). В периоде последствий значения показателей были на уровне фоновых.

Последовательное воздействие 3-суточной антиортостатической и 7-суточной ортостатической гипокинезии. Как видно из табл. 4, изменения спирометрических показателей наблюдались уже в первые часы АНОГ как в группе “Контроль”, так и группе “Тренировка”. Далее, к 1-му часу моделирования лунной гравитации (1 ч ОГ), по сравнению с данными за 1-е сут АНОГ, наблюдали постепенное восстановление большинства показателей. Межгрупповых различий в изменениях спирометрических показателей между группами “Контроль” и “Тренировка” выявлено не было.

Учитывая то, что наиболее выраженные изменения показателей функции внешнего дыхания наблюдались на первых этапах экспериментального воздействия, а условия пребывания в АНОГ до этапа ОГ (1 ч ОГ) были одинаковыми в обеих группах, для увеличения объема выборки были объединены данные, полученные в фоновом периоде, а также на 1-е (1 ч АНОГ) и 4-е сут (1 ч ОГ) гипокинезии для повторного статистического анализа (табл. 5).

Полученные результаты показывают, что уже после часа пребывания в условиях АНОГ у испытуемых наблюдалось небольшое, но достоверное снижение большинства основных спирометрических параметров: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, СОС_{25–75} и МВЛ. Через 3 сут АНОГ после перевода испытуемых в ОГ наблюдали восстановление значений большинства показателей. Однако в динамике РО_{вд} отмечали увеличение значений показателя к 1 ч ОГ относительно фоновых значений.

Таким образом, в острый период воздействия различных экспериментальных моделей (ОГ, АНОГ и ГГ) наблюдаются однонаправленные изменения параметров внешнего дыхания испытуемых (рис. 1). Несмотря на то, что в условиях АНОГ динамика некоторых показателей (ЖЕЛ, ОФВ₁) имела тенденцию ($p \leq 0.1$) к более выраженным изменениям относительно фоновых значений, значимой разницы между тремя условиями экспериментального воздействия не было обнаружено ($p > 0.05$).

Таблица 1. Основные спирометрические показатели испытуемых в эксперименте с 7-суточной ортостатической гипокинезией (ОГ)

Показатель	ОГ				p-уровень (Friedman)
	фон	7 ч ОГ	3 сут ОГ	7 сут ОГ	
ЖЕЛ, л	5.48 (5.18; 5.77)	5.28 (4.84; 5.39)	5.42 (4.97; 5.58)	5.24 (4.84; 5.65)	p = 0.4575
ДО, л	0.69 (0.61; 0.86)	0.57 (0.51; 0.66)	0.64 (0.62; 0.69)	0.62 (0.55; 0.69)	p = 0.0858
PO _{уд} , л	2.38 (2.33; 2.51)	2.92 (2.84; 3.01)	2.35 (2.07; 2.58)	2.89 (2.79; 3.30)	p = 0.2035
ФЖЕЛ, л	5.87 (5.73; 6.04)	5.44 (5.11; 5.67)*	5.65 (5.28; 5.90)	5.74 (5.56; 5.85)	p = 0.0098
ОФВ ₁ , л	4.96 (4.71; 5.26)	4.48 (4.26; 4.75)*	4.65 (4.33; 5.01)	4.8 (4.37; 5.06)	p = 0.0081
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	86 (78.5; 90.5)	84 (80.75; 88)	84 (80.5; 87.5)	87 (85.5; 87)	p = 0.3834
ПОС, л/с	10.78 (10.13; 11.20)	10.35 (9.69; 10.87)	10.29 (9.82; 10.64)	10.68 (10.12; 11.32)	p = 0.8013
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	5.70 (4.23; 6.97)	4.76 (3.65; 5.81)	4.95 (3.73; 6.11)	5.36 (4.50; 6.068)	p = 0.1447
МВЛ, л/мин	213.05 (170.85; 228.55)	205.95 (190.60; 209.90)	204.95 (196.35; 221.88)	203.85 (180.18; 215.98)	p = 0.3916

Примечание: * – достоверные изменения по сравнению с фоновыми значениями, p < 0.05. Остальные обозначения см. в разделе Методика.

Таблица 2. Основные спирометрические показатели испытуемых в эксперименте с 7-часовой ортостатической (ОГ) и горизонтальной гипокинезией (ГГ)

Показатель	ОГ		ГГ	
	фон	7 ч ОГ	фон	7 ч ГГ
ЖЕЛ, л	5.86 (5.48; 5.98)	5.43 (5.05; 5.80)*	5.94 (5.38; 6.29)	5.61 (5.13; 5.67)*
ДО, л	0.64 (0.60; 0.74)	0.62 (0.57; 0.70)	0.63 (0.56; 0.76)	0.57 (0.54; 0.71)
РО _{вд} , л	2.71 (2.54; 2.81)	2.93 (2.72; 3.18)*	2.91 (2.74; 3.25)	3.03 (2.89; 3.31)
ФЖЕЛ, л	6.19 (5.62; 6.39)	5.73 (5.44; 6.02)*	6.05 (5.43; 6.27)	5.79 (5.31; 5.89)*
ОФВ ₁ , л	5.06 (4.40; 5.37)	4.64 (4.35; 4.89)*	4.94 (4.43; 5.24)	4.54 (4.22; 4.95)*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	86 (75.5; 88)	81 (75.25; 87.75)	83.5 (77.25; 88)	82.5 (77.25; 85.75)
ПОС, л/с	9.73 (9.42; 10.90)	8.75 (8.02; 9.88)	10.41 (9.74; 11.12)	9.78 (8.97; 11.33)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	6.00 (3.83; 6.37)	4.94 (3.35; 5.75)*	5.36 (3.94; 6.29)	4.85 (3.64; 5.54)
МВЛ, л/мин	170.00 (156.58; 196.93)	167.90 (153.58; 196.95)	197.45 (156.70; 218.40)	193.35 (157.95; 212.70)

Примечание: * — см. табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенных исследований дают основание полагать, что в условиях горизонтальной, ортостатической (модель физиологических эффектов лунной гравитации) и антиортостатической (модель физиологических эффектов микрогравитации) гипокинезии отмечается снижение основных спирометрических параметров (легочных объемов и скоростных показателей воздушного потока) уже в первые часы воздействия с тенденцией к их дальнейшему восстановлению.

Полученные в настоящей работе данные согласуются с данными других модельных экспериментов, в ходе которых также наблюдалось снижение спирометрических показателей в острый период экспериментального воздействия, не выходящее за пределы нормальных значений [14–16].

Как известно, в случае кратковременных постральных изменений (пробах “сидя-лежа”) наблюдается снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ [17]. Найденные нами сдвиги в значениях спирометрических показателей в начальном периоде гипокинезии имеют схожий генез. Вследствие изменения действия вектора силы тяжести происходит перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении, увеличивается внутриторакальный объем крови [18]. Увеличение кровенаполнения легких приводит к снижению их эластических свойств и сужению просвета дыхательных путей, что подтверждается методами визуальной диагностики — при выполнении компьютерной томографии (КТ) в горизонтальном положении объем

легких и площадь просвета дыхательных путей (от трахеи до сегментарных бронхов) достоверно ниже, чем в положении “сидя” или “стоя” [19, 20]. Указанные выше изменения наряду со смещением диафрагмы и органов брюшной полости в проксимальном направлении и координированной перестройкой в работе дыхательной мускулатуры [21] могут приводить к снижению легочных объемов, скорости респираторных потоков, изменению биомеханики дыхания [16].

В ходе дальнейшей гипокинезии, в связи с активацией адаптационных механизмов, в частности, компенсаторного выведения из организма жидкости и развития гипогидратации [22, 23], выявленные в начальный период воздействия изменения функции внешнего дыхания постепенно нивелируются и по завершении моделирования возвращаются к уровню фоновых значений.

Учитывая разный уровень изменения вектора силы тяжести (в зависимости от угла наклона тела человека по отношению к горизонту), теоретически, все вышеописанные сдвиги должны проявляться в разной степени выраженности (по сравнению с вертикальным положением): наибольшие изменения должны наблюдаться в АНОГ, далее ГГ и меньше — в ОГ [24, 25]. В нашем исследовании наблюдалась тенденция к более выраженным изменениям функции внешнего дыхания в условиях АНОГ (рис. 1), однако различия в уровне воздействия исследуемых нами моделей (АНОГ, ГГ, ОГ) не достигли уровня достоверности. Возможно, с увеличением количества обследуемых лиц могут быть получены значимые различия.

Таблица 3. Основные спирометрические показатели испытуемых в эксперименте с 3-суточной антигортостатической гипокинезией (АНОГ)

Показатель	АНОГ				p-уровень (Friedman)
	фон	7 ч АНОГ	3 сут АНОГ	R + 1	
ЖЕЛ, л	5.67 (5.09; 5.97)	5.12 (4.72; 5.74)*	5.57 (4.89; 5.87)	5.59 (5.00; 5.79)	p = 0.0244
ДО, л	1.21 (1.03; 1.26)	0.83 (0.70; 0.99)	0.78 (0.73; 1.05)	1.03 (0.85; 1.40)	p = 0.3339
РО _{вн} , л	2.48 (1.59; 2.63)	2.99 (2.31; 3.38)*	3.18 (2.85; 3.40)*	3.04 (2.42; 3.20)	p = 0.0169
ФЖЕЛ, л	5.72 (5.45; 6.12)	5.30 (4.80; 5.96)	5.79 (5.22; 6.02)	5.72 (5.46; 6.17)	p = 0.0724
ОФВ ₁ , л	4.80 (4.32; 5.11)	4.43 (4.11; 4.68)*	4.63 (4.21; 4.87)	5.00 (4.37; 5.12)#	p = 0.0057
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85.5(79.75; 87.5)	81 (74.5; 86.75)	81.5 (73.25; 84.5)	84 (78.5; 88.75) [×]	p = 0.0315
ПОС, л/с	10.28 (9.66; 11.32)	10.00 (8.82; 10.54)	10.74 (10.54; 11.07)	10.83 (10.43; 11.68)	p = 0.0858
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	4.79 (4.13; 5.94)	4.49 (3.61; 4.81)	4.43 (3.57; 5.07)	4.89 (4.64; 5.89)#	p = 0.0089
МВЛ, л/мин	195.90 (175.80; 205.20)	164.05 (158.65; 191.20)	185.20 (177.33; 194.13)	191.80 (169.05; 228.13)	p = 0.0719

Примечание: # – обнаружены изменения по сравнению с 7 ч АНОГ, p < 0.05; [×] – обнаружены изменения по сравнению с 3 сут АНОГ, p < 0.05. Остальные обозначения см. табл. 1.

Таблица 4. Основные спирометрические показатели испытуемых в эксперименте с последовательным воздействием 3-суточной антиортостатической (АНОГ) и 7-суточной ортостатической гипокинезией (ОГ)

АНОГ + ОГ «Контроль»						
Показатель	фон	1 ч АНОГ	1 ч ОГ	7 сут ОГ	R + 1	p-уровень (<i>Friedman/SM</i>)
ЖЕЛ, л	5.76 (4.84; 7.03)	5.71 (4.08; 5.83)	5.83 (4.46; 6.44) [#]	5.96 (5.34; 6.50)	6.13 (5.02; 6.17) [#]	p = 0.0269
ДО, л	0.76 (0.73; 1.01)	0.77 (0.65; 1.02)	0.78 (0.58; 0.88)	1.09 (0.85; 1.31)	0.86 (0.76; 0.94)	p = 0.5148
РО _{вд} , л	2.43 (1.63; 2.58)	2.43 (2.36; 3.53)	3.02 (2.32; 3.33)	3.14 (2.51; 3.54)	2.35 (2.00; 2.52)	p = 0.1069
ФЖЕЛ, л	5.94 (5.05; 6.62)	5.88 (4.27; 5.92)	6.28 (5.63; 6.82) [#]	5.93 (4.75; 6.56)	6.19 (5.13; 6.89) [#]	p = 0.0135
ОФВ ₁ , л	5.05 (4.07; 5.24)	4.7 (3.5; 4.78) [*]	5.02 (4.70; 5.12)	4.99 (3.80; 5.07)	4.66 (4.13; 5.35) [#]	p = 0.0239
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	82 (80; 85)	81 (78; 82)	82 (77.5; 83.25)	80 (79; 85)	80 (80; 88)	p = 0.3399
ПОС, л/с	9.78 (9.13; 12.25)	9.25 (7.78; 11.82)	11.09 (9.40; 12.18)	10.44 (8.97; 12.26)	10.43 (9.47; 12.52) [#]	p = 0.0263
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	3.95 (3.82; 4.99)	3.2 (2.97; 4.66)	4.39 (3.58; 5.295)	3.78 (3.39; 4.78)	4.56 (3.71; 4.82)	p = 0.0543
МВЛ, л/мин	196.5 (189.9; 197.8)	167.5 (167.1; 176.4)	178.6 (163.4; 182.8)	175.3 (160.6; 185.8)	183.7 (180.9; 192.5)	p = 0.1116
АНОГ + ОГ «Тренировка»						
Показатель	фон	1 ч АНОГ	1 ч ОГ	7 сут ОГ	R + 1	p-уровень (<i>Friedman/SM</i>)
ЖЕЛ, л	5.07 (4.98; 5.87)	4.92 (4.48; 5.54)	5.37 (4.91; 5.58)	5.10 (4.68; 5.53)	5.32 (5.25; 5.79)	p = 0.0529
ДО, л	0.81 (0.76; 0.83)	0.84 (0.74; 0.99)	0.69 (0.61; 0.74)	0.74 (0.70; 0.76)	0.80 (0.77; 0.84)	p = 0.3786
РО _{вд} , л	2.61 (2.34; 2.73)	2.96 (2.51; 3.13)	3.00 (2.93; 3.18)	3.18 (3.03; 3.26) [*]	2.62 (2.50; 2.77)	p = 0.0272
ФЖЕЛ, л	5.96 (5.53; 6.02)	5.37 (4.85; 5.65) [*]	5.77 (5.24; 5.92)	5.75 (5.75; 5.85)	5.94 (5.80; 5.97) [#]	p = 0.0099
ОФВ ₁ , л	4.81 (4.66; 5.27)	4.55 (3.96; 4.81) [*]	4.93 (4.16; 5.06)	4.94 (4.38; 5.02)	5.08 (4.49; 5.31) [#]	p = 0.0024
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	87 (85; 88)	84 (84; 85)	85 (83; 85)	85 (84; 85)	88 (85; 89) [#]	p = 0.0094
ПОС, л/с	10.8 (10.33; 12.95)	10.51 (7.80; 12.42) [*]	10.56 (10.31; 12.90)	10.89 (10.44; 12.88) [#]	10.7 (10.45; 12.65) [#]	p = 0.0151
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	5.71 (5.18; 5.87)	5.03 (4.02; 5.25) [*]	5.13 (4.24; 5.31)	5.12 (4.6; 5.81) [#]	6.27 (4.58; 6.3) [#]	p = 0.0087
МВЛ, л/мин	234.6 (195.4; 243.3)	222.8 (170.8; 232.8) [*]	227.6 (182.8; 245.8)	227.5 (197; 240.4)	234.6 (196.2; 258) [#]	p = 0.0042

Примечание: [#] - обнаружены изменения по сравнению с 1 ч АНОГ, p < 0.05. Остальные обозначения см. табл. 1.

Таблица 5. Основные спирометрические показатели испытуемых в эксперименте с последовательным воздействием 3-суточной антиортостатической (АНОГ) и 7-суточной ортостатической (ОГ) гипокинезией (объединение данных исследуемых групп)

Показатель	Фон	1 ч АНОГ	1 ч ОГ	p-уровень (Friedman)
ЖЕЛ, л	5.42 (4.97; 6.44)	5.23 (4.18; 5.80)*	5.48 (4.57; 6.22)#	p = 0.0005
ДО, л	0.79 (0.74; 0.84)	0.81 (0.67; 1.01)	0.72 (0.59; 0.78)	p = 0.1224
РОВд, л	2.51 (1.80; 2.70)	2.74 (2.38; 3.28)	3.01 (2.53; 3.24)*	p = 0.0074
ФЖЕЛ, л	5.95 (5.17; 6.47)	5.51 (4.71; 5.91)*	5.92 (5.24; 6.37)#	p = 0.0006
ОФВ ₁ , л	4.93 (4.52; 5.26)	4.63 (3.62; 4.80)*	5.00 (4.16; 5.06)#	p = 0.0004
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85 (80.5; 87.75)	83 (78.75; 84.75)*	83 (81; 85)	p = 0.0315
ПОС, л/с	10.57 (9.87; 12.30)	9.88 (7.79; 12.07)*	10.56 (10.03; 12.28)#	p = 0.0019
СОС _{25–75} , л/с	5.09 (4.07; 5.83)	4.34 (3.03; 5.20)*	5.13 (3.60; 5.31)*	p = 0.0019
МВЛ, л/мин	197.15 (191.28; 228.50)	173.60 (167.20; 217.38)*	182.80 (173.35; 223.90)	p = 0.0033

Примечание: см. табл. 4.

В эксперименте с последовательным воздействием 3-суточной АНОГ и 7-суточной ОГ также действуют вышеописанные механизмы. После небольшого, но клинически не значимого снижения

спирометрических параметров в 1-й час АНОГ к 4-м сут экспериментального воздействия (после перехода испытуемых из АНОГ в ОГ) наблюдалось постепенное увеличение (до уровня фоновых значений) большинства показателей (табл. 5). В восстановлении, вероятно, также сыграло роль (помимо выведения жидкости вследствие адаптации к АНОГ) изменение вектора силы тяжести и уменьшение смещения диафрагмы и органов брюшной полости в краниальном направлении после изменения угла наклона тела испытуемых с -6° до $+9.6^{\circ}$ относительно горизонта.

Важно отметить, что в данном эксперименте включение в программу на этапе действия моделированной лунной гравитации физических тренировок на велоэргометре не приводило к значимым изменениям показателей функции внешнего дыхания. Несмотря на то, что регулярные физические тренировки способны несколько улучшать (увеличивать) респираторные показатели [26], в экспериментальных условиях недельный тренировочный курс не привел к статистически значимым изменениям вследствие малой продолжительности, что подтвердилось отсутствием различий между группами “Контроль” и “Тренировка” (табл. 4).

Поскольку в условиях КП при действии микрогравитации так же, как и при смене положения тела, происходит перераспределение жидкостей [27, 28], смещение диафрагмы и органов брюшной полости в краниальном направлении, то изменение параметров функции внешнего дыхания имеет схожие тенденции [3, 5, 6]. Так, найденные нами изменения в острый период (сутки) воздействия моделированной микрогравитации соотносятся с

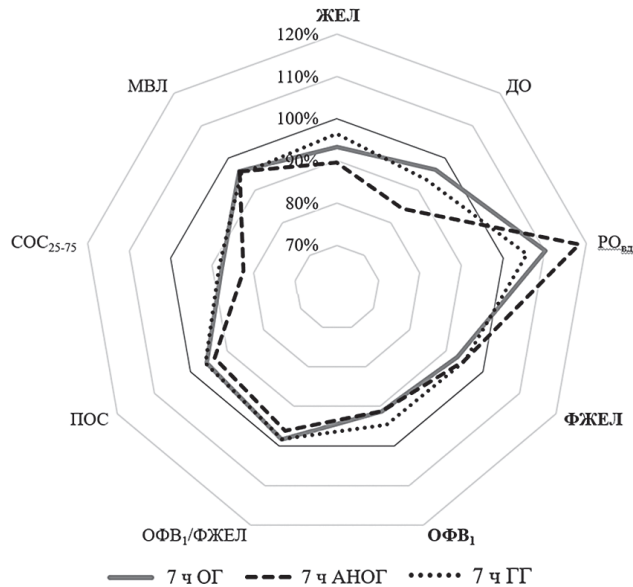


Рис. 1. Относительные изменения основных спирометрических параметров, полученные через 7 ч воздействия ортостатической (ОГ), антиортостатической (АНОГ) и горизонтальной гипокинезии (ГГ). Жирным шрифтом выделены параметры ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, изменение которых через 7 ч экспериментального воздействия достигло уровня достоверности ($p < 0.05$) по сравнению с фоновыми значениями во всех трех экспериментальных моделях.

ранее полученными *A.R. Elliott et al.* результатами: во время миссии *Spacelab Life Sciences-1 (SLS-1)* у астронавтов через ~24 ч воздействия микрогравитации наблюдалось статистически значимое снижение ЖЕЛ на ~5% (230 мл) [29], ФЖЕЛ на 2.6% и ОФВ₁ на 2.3% [30] по сравнению с вертикальным положением на Земле с последующим увеличением к 4-м сут и полным восстановлением (относительно фоновых значений) к 9-м сут полета.

Более значимые изменения, полученные нами по сравнению с данными влияния микрогравитации во время КП, вероятно, связаны с тем, что в нашем исследовании измерение параметров внешнего дыхания проводили в первые часы экспериментального воздействия, а не через 24 ч. Также причиной могло являться то, что, во-первых, в условиях наземного моделирования на тело человека все же действует вектор силы тяжести в направлении грудь-спина, и добиться перераспределения жидких сред, идентичных условиям микрогравитации невозможно, и, во-вторых, движения грудной клетки ограничены плоскостью кровати/ложемента, на котором располагается испытуемый, в отличие от условий КП, где тело человека «взвешенно» в пространстве.

ВЫВОДЫ

1. Пребывание человека в условиях моделируемой микрогравитации и лунной гравитации не приводит к существенным нарушениям вентиляционной функции легких.

2. В условиях антиортостатической (модель физиологических эффектов микрогравитации), ортостатической (модель физиологических эффектов лунной гравитации), а также горизонтальной гипокинезии наблюдаются однонаправленные изменения показателей функции внешнего дыхания.

3. Наиболее заметные изменения регистрируются в первые сутки воздействия в виде снижения основных спирометрических параметров (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁) с тенденцией к их дальнейшему восстановлению в ходе гипокинезии. После прекращения экспериментального воздействия (АНОГ, ОГ, ГГ) показатели внешнего дыхания находятся на уровне фоновых значений.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН (*FMFR-2024-0038*).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Комиссией по биомедицинской этике НИИ космической медицины ФНЦ ФМБА России (Москва), протоколы № 1 от 07.02.2019 г., № 2 от 16.04.2019 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. А.А. Пучкова, В.П. Катунцев, А.В. Шпаков, В.М. Баранов — идея работы, планирование и организация эксперимента, написание и редактирование статьи. А.А. Пучкова, Д.М. Ставровская — сбор данных. А.А. Пучкова, Д.М. Ставровская, Г.К. Примаченко — обработка данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Krittanawong C., Singh N.K., Scheuring R.A. et al.* Human health during space travel: state-of-the-art review // *Cells*. 2023. V. 12. № 1. P. 40.
2. *Tomsia M., Cieřla J., Śmieszek J. et al.* Long-term space missions' effects on the human organism: what we do know and what requires further research // *Front. Physiol.* 2024. V. 15. P. 1284644.
3. *Ghani F., Cheung I., Phillips A. et al.* Lung volume, capacity and shape in microgravity: A systematic review and meta-analysis // *Acta Astronautica*. 2023. V. 212. P. 424.
4. *Prisk G.K.* Microgravity and the respiratory system // *Eur. Respir. J.* 2014. V. 43. № 5. P. 1459.
5. *Prisk G.K.* Pulmonary challenges of prolonged journeys to space: taking your lungs to the moon // *Med. J. Aust.* 2019. V. 211. № 6. P. 271.
6. *Баранов В.М.* Эволюция взглядов на физиологию дыхания в невесомости // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2023. Т. 57. № 5. С. 20.
7. *Донина Ж.А.* Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения // *Физиология человека*. 2011. Т. 37. № 2. С. 117.
8. *Баранов В.М., Катунцев В.П., Баранов М.В. и др.* Вызовы космической медицины при освоении человеком Луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018. № 3. С. 109.
9. *Баранов М.В., Катунцев В.П., Шпаков А.В., Баранов В.М.* Метод наземного моделирования физиологических эффектов пребывания человека в условиях гипогравитации // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2015. Т. 160. № 9. С. 392.
10. *Григорьев А.И., Козловская И.Б.* Годичная антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) — физиологическая модель межпланетного космического полета. М.: РАН, 2018. 288 с.
11. *Hargens A.R., Vico L.* Long-duration bed rest as an analog to microgravity // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 891.

12. Козловская И.Б., Ярманова Е.Н., Егоров А.Д. и др. Развитие российской системы профилактики неблагоприятных влияний невесомости в длительных полетах на МКС // Международная космическая станция. Российский сегмент. М.: РАН, 2011. Т. 1. С. 63.
13. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т. 33. № 3. С. 307.
14. Малаева В.В., Коренбаум В.И., Почекутова И.А. и др. Акустическая оценка вентиляционной функции легких у человека при моделировании физиологических эффектов невесомости и лунной гравитации // Медицина экстремальных ситуаций. 2016. Т. 55. № 1. С. 40.
15. Segizbaeva M.O., Donina Zh.A., Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P. The mechanisms of compensatory responses of the respiratory system to simulated central hypervolemia in normal subjects // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. V. 858. P. 9.
16. Дони́на Ж.А., Баранов В.М., Александрова Н.П., Ноздрачев А.Д. Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости. СПб.: Наука, 2013. 182 с.
17. Katz S., Arish N., Rokach A. et al. The effect of body position on pulmonary function: a systematic review // BMC Pulm. Med. 2018. V. 18. P. 159.
18. Yadollahi A., Singh B., Bradley T.D. investigating the dynamics of supine fluid redistribution within multiple body segments between men and women // Ann. Biomed. Eng. 2015. V. 43. № 9. P. 2131.
19. Yamada Y., Yamada M., Yokoyama Y. et al. Differences in lung and lobe volumes between supine and standing positions scanned with conventional and newly developed 320-detector-row upright CT: intra-individual comparison // Respiration. 2020. V. 99. № 7. P. 598.
20. Yamada Y., Yamada M., Chubachi S. et al. Comparison of inspiratory and expiratory airway volumes and luminal areas among standing, sitting, and supine positions using upright and conventional CT // Sci. Rep. 2022. V. 12. № 1. P. 21315.
21. Сегизбаева М.О., Погодин М.А., Лаврова И.Н. и др. Влияние антиортостатического воздействия на респираторные параметры и функциональную активность инспираторных мышц человека // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 2. С. 52.
22. Григорьев А.И., Ларина И.М. Водно-солевой обмен и функции почек у человека при длительной гипокинезии // Нефрология. 2001. Т. 5. № 3. С. 7.
23. Носков В.Б. Адаптация водно-солевого метаболизма к космическому полету и его имитации // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 5. С. 119.
24. Montgomery L.D. Body volume changes during simulated microgravity. II: Comparison of horizontal and head-down bed rest // Aviat. Space Environ. Med. 1993. V. 64. № 10. P. 899.
25. Whittle R.S., Keller N., Hall E.A. et al. Gravitational dose-response curves for acute cardiovascular hemodynamics and autonomic responses in a tilt paradigm // J. Am. Heart Assoc. 2022. V. 11. № 14. P. e024175.
26. Pablo A.S., Jacob B.L., Jacquelyn C.K. et al. Effects of exercise training on pulmonary function in adults with chronic lung disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018. V. 99. № 12. P. 2561.
27. Arbeille P., Provost R., Zuj K., Vincent N. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight (Vessel Imaging Experiment) // Eur. J. Appl. Physiol. 2015. V. 115. № 10. P. 2099.
28. Norsk P. Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: Surprises, paradoxes and implications for deep space missions // Acta Physiol. 2020. V. 228. № 3. P. e13434.
29. Elliott A.R., Prisk G.K., Guy H.J., West J.B. Lung volumes during sustained microgravity on Spacelab SLS-1 // J. Appl. Physiol. 1994. V. 77. № 4. P. 2005.
30. Elliott A.R., Prisk G.K., Guy H.J. et al. Forced expirations and maximum expiratory flow-volume curves during sustained microgravity on SLS-1 // J. Appl. Physiol. 1996. V. 81. № 1. P. 33.

REFERENCES

1. Krittanawong C., Singh N.K., Scheuring R.A. et al. Human health during space travel: state-of-the-art review // Cells. 2023. V. 12. № 1. P. 40.
2. Tomsia M., Cieřła J., Śmieszek J. et al. Long-term space missions' effects on the human organism: what we do know and what requires further research // Front. Physiol. 2024. V. 15. P. 1284644.
3. Ghani F., Cheung I., Phillips A. et al. Lung volume, capacity and shape in microgravity: A systematic review and meta-analysis // Acta Astronautica. 2023. V. 212. P. 424.
4. Prisk G.K. Microgravity and the respiratory system // Eur. Respir. J. 2014. V. 43. № 5. P. 1459.
5. Prisk G.K. Pulmonary challenges of prolonged journeys to space: taking your lungs to the moon // Med. J. Aust. 2019. V. 211. № 6. P. 271.
6. Baranov V.M. [Evolution of views on physiology of breathing in microgravity] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2023. V. 57. № 5. P. 20.
7. Donina Zh.A. Intersystem relationship between respiration and blood circulation // Human Physiology. 2011. V. 37. № 2. P. 229.
8. Baranov V.M., Katuntsev V.P., Baranov M.V. et al. [Challenges to space medicine in human exploration

- of the Moon: risks, adaptation, health, performance] // Ulyanovskiy Mediko-Biologicheskii Zhurnal. 2018. № 3. P. 109.
9. Baranov M.V., Katuntsev V.P., Shpakov A.V., Baranov V.M. A method of ground simulation of physiological effects of hypogravity on humans // Bull. Exp. Biol. Med. 2016. V. 160. № 3. P. 401.
 10. Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B. One-year antiorthostatic hypokinesia (ANOG) – physiological model of interplanetary space flight. Moscow: RAS, 2018. 288 p.
 11. Hargens A.R., Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity // J. Appl. Physiol. 2016. V. 120. № 8. P. 891.
 12. Kozlovskaja I.B., Jarmanova E.N., Egorov A.D. et al. [Development of a Russian system for preventing the adverse effects of weightlessness during long flights to the ISS] // Mezhdunarodnaja kosmicheskaja stancija. Rossijskij segment. Moscow: RAS, 2011. V. 1. P. 63.
 13. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results] // Pulmonologiya. 2023. V. 33. № 3. P. 307.
 14. Malaeva V.V., Korenbaum V.I., Pochekutova I.A. et al. [Acoustical evaluation of human lung function during simulation of physiological effects of microgravity and lunar gravity] // Extreme Medicine. 2016. V. 55. № 1. P. 40.
 15. Segizbaeva M.O., Donina Zh.A., Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P. The mechanisms of compensatory responses of the respiratory system to simulated central hypervolemia in normal subjects // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. V. 858. P. 9.
 16. Donina Zh.A., Baranov V.M., Aleksandrova N.P., Nozdrachev A.D. [Respiration and hemodynamics in modeling the physiological effects of weightlessness]. St. Petersburg: Nauka, 2013. 182 p.
 17. Katz S., Arish N., Rokach A. et al. The effect of body position on pulmonary function: a systematic review // BMC Pulm. Med. 2018. V. 18. P. 159.
 18. Yadollahi A., Singh B., Bradley T.D. Investigating the dynamics of supine fluid redistribution within multiple body segments between men and women // Ann. Biomed. Eng. 2015. V. 43. № 9. P. 2131.
 19. Yamada Y., Yamada M., Yokoyama Y. et al. Differences in lung and lobe volumes between supine and standing positions scanned with conventional and newly developed 320-detector-row upright CT: intra-individual comparison // Respiration. 2020. V. 99. № 7. P. 598.
 20. Yamada Y., Yamada M., Chubachi S. et al. Comparison of inspiratory and expiratory airway volumes and luminal areas among standing, sitting, and supine positions using upright and conventional CT // Sci. Rep. 2022. V. 12. № 1. P. 21315.
 21. Segizbaeva M.O., Pogodin M.A., Lavrova I.N. et al. The influence of antiorthostatic effects on respiratory parameters and functional activity of human inspiratory muscles // Human Physiology. 2011. V. 37. № 2. P. 171.
 22. Grigoriev A.I., Larina I.M. [Water-salt metabolism and functions of the kidneys in humans under continuous hypokinesia] // Nefrologiya. 2001. V. 5. № 3. P. 7.
 23. Noskov V.B. Adaptation of water-electrolyte metabolism to space flight and its imitation // Human Physiology. 2013. V. 39. № 5. P. 551.
 24. Montgomery L.D. Body volume changes during simulated microgravity. II: Comparison of horizontal and head-down bed rest // Aviat. Space Environ. Med. 1993. V. 64. № 10. P. 899.
 25. Whittle R.S., Keller N., Hall E.A. et al. Gravitational dose-response curves for acute cardiovascular hemodynamics and autonomic responses in a tilt paradigm // J. Am. Heart Assoc. 2022. V. 11. № 14. P. e024175.
 26. Pablo A.S., Jacob B.L., Jacquelyn C.K. et al. Effects of exercise training on pulmonary function in adults with chronic lung disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018. V. 99. № 12. P. 2561.
 27. Arbeille P., Provost R., Zuj K., Vincent N. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight (Vessel Imaging Experiment) // Eur. J. Appl. Physiol. 2015. V. 115. № 10. P. 2099.
 28. Norsk P. Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: Surprises, paradoxes and implications for deep space missions // Acta Physiol. 2020. V. 228. № 3. P. e13434.
 29. Elliott A.R., Prisk G.K., Guy H.J., West J.B. Lung volumes during sustained microgravity on Spacelab SLS-1 // J. Appl. Physiol. 1994. V. 77. № 4. P. 2005.
 30. Elliott A.R., Prisk G.K., Guy H.J. et al. Forced expirations and maximum expiratory flow-volume curves during sustained microgravity on SLS-1 // J. Appl. Physiol. 1996. V. 81. № 1. P. 33.

Assessment of Human External Respiration Parameters in Simulated Lunar Gravity and Microgravity

**A. A. Puchkova*, V. P. Katuntsev, A. V. Shpakov, D. M. Stavrovskaya,
G. K. Primachenko, V. M. Baranov**

Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia

**E-mail: alina.a.puchkova@gmail.com*

The paper presents main results of experiments devoted to studying the influence of simulated microgravity and lunar gravity on the function of external respiration in humans. It has been shown that influence of human exposure to head-down bed rest (a model of the physiological effects of microgravity) and head-up bed rest (a model of the physiological effects of lunar gravity), similar to the influence of a horizontal position (bed rest), leads to a clinically insignificant decrease in the main respiratory parameters in the first hours of these analog ground-based investigations. Subsequently, during hypokinesia, the marked changes are gradually leveled out. After cessation of experimental exposures, parameters of external respiration function are at the level of background values.

Keywords: respiratory system, spirometry, head-up bed rest, lunar gravity, head-down bed rest, microgravity, space flight.

УДК 616-092.6

АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ МИОКАРДА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИБС С СОХРАНЕННОЙ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕРДЦА

©2024 г. С. А. Афанасьев*, Д. С. Кондратьева, Э. Ф. Муслимова,
В. А. Корепанов, В. В. Затолокин, Ш. Д. Ахмедов

НИИ кардиологии Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

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

Поступила в редакцию 20.02.2024 г.

После доработки 07.06.2024 г.

Принята к публикации 01.07.2024 г.

Исследовали сопряженность адренореактивности изолированного миокарда ушка правого предсердия человека при ишемической болезни сердца (ИБС) с сохраненной и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) при стимуляции β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ). Показано, что адренореактивность, оцениваемая по изменению силы сокращений изолированных полосок миокарда в ответ на стимуляцию β_1 -АР, у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ имеет положительную динамику при 20-минутном наблюдении. При низкой ФВ ЛЖ адренореактивность в ответ на стимуляцию β_1 -АР ослаблена и не имеет положительной динамики. У пациентов с ИБС адренореактивность миокарда, сопряженная с β_1 -АР, является значимым фактором для определения внутрисердечной гемодинамики. Это проявляется в наличии корреляционных связей между механическим ответом изолированного миокарда при стимуляции β_1 -АР и результатами ЭхоКГ, причем такие корреляционные связи имеют разную направленность у пациентов с сохраненной и с низкой ФВ. Обнаруженные различия в корреляции параметров ультразвукового исследования сердца с инотропным ответом изолированных фрагментов миокарда при стимуляции β_1 -АР при сохраненной и низкой ФВ, вероятно, отражают различную выраженность ремоделирования камер сердца и состояние общей нейрогуморальной регуляции в условиях рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: β_1 -адренорецепторы миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика.

DOI: 10.31857/S0131164624050055, **EDN:** AOLDDI

Хорошо известно, что функционирование органов сердечно-сосудистой системы (ССС) контролируется вегетативной нервной системой (ВНС). Нарушения этого контроля характерны большинству хронических патологий ССС. Было показано, что успешная терапия заболеваний ССС предполагает, в том числе, восстановление регуляторной роли ВНС на сердца [1–3]. Внутрисердечная гемодинамика и возможность сердца быстро реагировать на изменяющиеся условия функционирования в значительной степени определяются бета-адренорецепторами (β -АР). Эти рецепторы представляют собой интегральные белки клеточной мембраны и являются частью симпатического звена ВНС. Убедительно доказана роль этих рецепторов в проявлении не только адаптивных, но и патологических изменений ССС [3–6]. Состояние

гиперсимпатикотонии признается значимым фактором в патогенезе многих хронических заболеваний ССС [7, 8]. Это состояние характеризуется изменением адренореактивности сердца, его хроно-инотропной активности в присутствии катехоламинов [9–12]. Сообщается об изменении как плотности, так и функционального состояния β -АР при развитии сердечной недостаточности (СН). На молекулярном уровне идентифицировано три подтипа β -АР: β_1 , β_2 , β_3 . В обзорах последних лет, посвященных роли β -адренергической сигнализации в миокарде, отмечается, что в кардиомиоцитах пул этих рецепторов в основном представлен подтипами β_1 - и β_2 -АР [8, 13, 14], тогда как β_3 -АР рассматриваются как “минорная” изоформа β -АР [15]. В интактном миокарде β_1 - и β_2 -АР распределены в соотношении 4 : 1. С развитием СН, в том

числе ишемического генеза, количество β_1 -АР снижается на 50%, но по-прежнему именно эти рецепторы определяют адренореактивность миокарда [4, 16, 17]. Исследование физиологического значения изменения представительства β_1 -АР остается актуальным. Одной из возможных причин этого может являться то, что для реализации инотропных эффектов стимуляции β_1 - и β_2 -АР вовлекаются разные внутриклеточные сигнальные пути [17, 18]. Отмечается, что активность подтипа β_2 -АР способствует уменьшению повреждающего действия гипоксии и активных форм кислорода [19]. Однако есть сообщения о том, что, напротив, гиперстимуляция β_2 -АР является более аритмогенной, чем стимуляция β_1 -АР [14, 20], а в эксперименте удаление β_2 -АР предотвращает развитие кардиомиопатии [17]. Вероятно, стоит признать, что и у β_1 -, и у β_2 -АР есть баланс между кардиотоксическим и кардиопротекторным эффектами [4]. Именно поэтому количество β_1 -АР в миокарде человека при патологии снижается, но не исчезает. Опубликованы данные, что при сердечно-сосудистых заболеваниях адренореактивность в изолированных фрагментах миокарда предсердий у человека сохраняется независимо от возраста и пола [21]. Признается, что особенности ремоделирования сердца, вызванные гиперактивацией β -АР, требуют дальнейшего исследования [22].

Цель работы — оценить сопряженность адренореактивности изолированного миокарда при стимуляции β_1 -адренорецепторов с результатами эхокардиографического исследования у пациентов, имеющих сохраненную или низкую фракцию выброса левого желудочка на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

МЕТОДИКА

В исследование было включено 28 пациентов в возрасте 55–66 лет с диагнозом “хроническая ИБС, стенокардия напряжения II–III функционального класса” (ФК), поступивших на лечение в специализированное отделение НИИ кардиологии (г. Томск). Более 80% этой выборки составляли мужчины. Критериями не включения в исследование служили: хроническая сердечная недостаточность IV ФК по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация), персистирующая/постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет, патология клапанов сердца, онкологические, системные, острые и хронические воспалительные заболевания. Всем пациентам на этапе включения в исследование в рамках общего обследования, для оценки структурно-функционального состояния сердца, проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование в M- и 2D-режимах из стандартных позиций (En Visor CHD Philips, Нидерланды). По результатам

ЭхоКГ оценивали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, индекс сферичности ЛЖ, выраженность гипертрофии и дилатация камер сердца, а также скорости раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ. По результатам ЭхоКГ были сформированы две группы пациентов: группа с сохраненной ФВ (61% (57.5; 64.5)), включавшая 15 чел., и с низкой ФВ (33% (29; 34)), состоявшая из 13 пациентов. Группы с сохраненной и низкой ФВ были сопоставимы по гендерному составу и возрасту пациентов (64 (59; 69) и 62 (59; 69) лет соответственно).

Пациентам проводили плановые операции коронарного шунтирования с применением искусственного кровообращения. Выполнение этих операций предполагает иссечение фрагмента ушка правого предсердия. Такие фрагменты используют для морфологических и электрофизиологических исследований миокарда человека [23–25]. При этом отмечается, что полоски миокарда ушка правого предсердия отражают сократимость миокарда левого желудочка. В настоящем исследовании иссеченные фрагменты ушка помещали в охлажденный раствор Кребса–Хензеляйта следующего состава (в mM): NaCl – 120; KCl – 4.8; CaCl₂ – 2.0; MgSO₄ – 1.2; KН₂РO₄ – 1.2; NaHCO₃ – 20.0; глюкоза – 10.0 [26–28] с последующим выделением полосок с параллельным ходом мышечных волокон для исследования инотропной реакции миокарда *ex vivo* [26]. В работе использовали мышечные полоски диаметром 0.5–0.7 мм и длиной 5–6 мм. Подготовленные мышечные полоски помещали в термостабилизированную (36 °C) камеру объемом 1 мл установки для регистрации сократительной активности мышечных препаратов (*Scientific Instruments GmbH*, Германия). Суперфузию мышц осуществляли раствором Кребса–Хензеляйта, а для оксигенации раствора использовали газовую смесь “карбоген” (O₂ – 95%, CO₂ – 5%) [26–28]. Мышечные полоски стимулировали прямоугольными электрическими импульсами длительностью 5 мс с частотой 0.5 Гц [26–28]. Сократительную активность оценивали в изометрическом режиме при помощи датчика *Force transducer KG-Series* (*Scientific Instruments GmbH*, Германия). Регистрировали развиваемое мышцей напряжение в пересчете на ее диаметр (мН/мм), а также скорость повышения и понижения напряжения. Перед исследованием мышцы адаптировали к режиму стимуляции в течение 60 мин.

Для воздействия на АР применяли их агонисты и блокаторы, которые добавляли в раствор Кребса–Хензеляйта, используемый для суперфузии мышц, в соответствующих дозах. Показано, что в миокарде человека норадреналин воздействует только на β_1 -АР и не активирует β_2 -АР [29]. Однако

он способен активировать α -АР [30]. Для исключения этого эффекта исследования проводили на фоне блокады α -АР. С этой целью использовали фентоламин. Предварительные исследования показали, что фентоламин в концентрации 10^{-6} М блокировал проявление инотропных эффектов стимуляции α -АР фенилэфрином (10^{-5} М) на фоне блокады β -адренорецепторов (пропранолол $3 \cdot 10^{-7}$ М). Протокол проводимого исследования включал регистрацию инотропного ответа мышечных полосок: 1) исходно (после 60 мин адаптации), 2) в условиях блокады α -АР (фентоламин, 10^{-6} М), 3) при стимуляции β_1 -АР (норадреналин, 10^{-7} М) на фоне блокады α -АР.

Инотропный эффект катехоламинов на сердечную мышцу развивается быстро. Однако на примере β_2 -АР показано, что для полной реализации их инотропных эффектов в изолированном миокарде предсердий мышей может потребоваться до 20 мин [31]. Поскольку в настоящем исследовании рассматривается миокард пациентов с хроническим заболеванием ССС, предполагающим возможность измененного состояния кардиомиоцитов и их рецепторов, развитие инотропного ответа изолированных трабекул при стимуляции β -АР регистрировали непрерывно на протяжении 20 мин (рис. 1). Для записи и последующей обработки механограмм инотропных ответов применяли программу *MUSCLEDATA* (*Scientific Instruments GmbH*, Германия). Для анализа использовали характеристики одиночных циклов “сокращение-расслабление”, регистрируемых через 1 и 20 мин после начала воздействия норадреналина. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы *StatSoft STATISTICA 10.0*. Проверку согласия с нормальным законом распределения признаков выполняли по критерию Шапиро—Уилка. Поскольку выявлено отсутствие нормального распределения, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — *Me (Q1; Q3)*. Статистическую значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна—Уитни, линейную связь количественных параметров оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена [32]. За критический уровень значимости p для всех процедур статистического анализа принимали < 0.05 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследований на изолированных мышечных полосках рассматриваемых групп пациентов оказалось, что их инотропный ответ при стимуляции β_1 -АР различается (рис. 1). Различие касалось как его выраженности уже по прошествии 1 мин, так и динамики изменения к 20-й мин.

После статистической обработки полученных результатов (табл. 1) оказалось, что медиана инотропного ответа миокарда пациентов с сохраненной ФВ уже через минуту после воздействия норадреналина статистически значимо ($p < 0.05$) увеличивалась почти в 1.4 раза. В группе с низкой ФВ усиление инотропного ответа миокарда менее выражено, но это изменение тоже было статистически значимым ($p < 0.05$). По прошествии 20 мин для миокарда пациентов, имеющих сохраненную ФВ, был характерен еще более выраженный прирост инотропного ответа. Напротив, в группе пациентов с низкой ФВ усиления инотропного эффекта мышечных полосок за 20 мин не было.

Известно, что основной вклад в положительный инотропный ответ миокарда при стимуляции β_1 -АР вносит изменение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [3, 4, 6]. Изменение направлено на увеличение пула этих ионов, депонируемых в саркоплазматическом ретикулуме (СПР) кардиомиоцитов. Показано, что это достигается за счет более полного обратного захвата ионов кальция в СПР при расслаблении кардиомиоцитов и их связывании в этой структуре. Хорошо известно, что на целом сердце это проявляется в повышении скорости диастолического расслабления миокарда (положительный лизитропный эффект). Реализация этого механизма возможна при наличии достаточного резерва у ион-транспортирующих систем СПР и их согласованного функционирования. На уровне изолированных полосок сердечной мышцы в условиях электрической стимуляции изменения внутриклеточного гомеостаза ионов кальция отражаются на скоростных параметрах одиночного цикла “сокращение-расслабление”, причем в здоровом миокарде усиление инотропного ответа за счет изменения внутриклеточного гомеостаза кальция характеризуется преимущественным увеличением скорости расслабления [27]. Действительно, именно быстрый обратный захват ионов кальция в СПР при расслаблении кардиомиоцитов и увеличение сопряженного с СПР пула этих ионов способен обеспечить большую их осцилляцию в следующем цикле электромеханического сопряжения. Можно предположить, что в условиях ремоделированного миокарда изменение скоростных параметров цикла “сокращение-расслабление” может быть иным. Действительно, согласно данным, представленным в табл. 1, в настоящем исследовании воздействие агониста β_1 -АР не сопровождалось преимущественным увеличением скорости расслабления мышечных полосок. Более того, для мышечных полосок миокарда пациентов, имевших низкую ФВ, было получено статистически значимое увеличение скорости сокращения. Такие результаты не противоречат нашим ранее опубликованным данным [28] и, скорее всего, обусловлены исходно высоким напряжением системы,

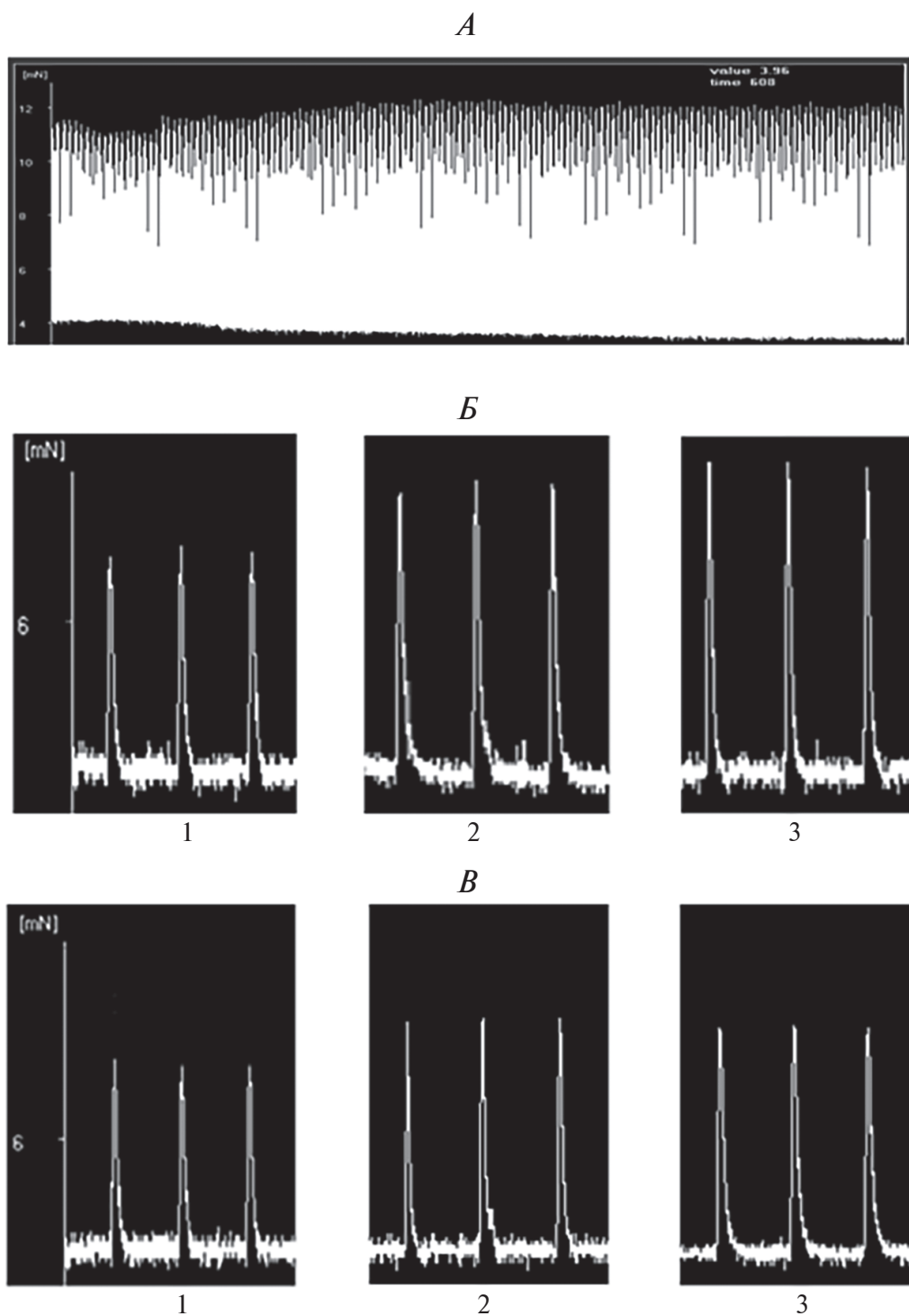


Рис. 1. Типичный вид непрерывной регистрации механограммы мышечных полосок из миокарда ушка правого предсердия человека, отражающей развитие инотропного ответа при воздействии агониста β_1 -АР (*A*), а также одиночных циклов “сокращение-расслабления” у пациентов с сохраненной (*Б*) и низкой (*В*) фракцией выброса. 1 — до воздействия агониста β_1 -АР; 2 — через 1 мин после воздействия агониста β_1 -АР; 3 — через 20 мин после воздействия агониста β_1 -АР.

ответственной за обратный захват ионов кальция, сопряженной с СПР. Правомерность такого предположения согласуется с результатами исследования экспрессии белков Ca^{2+} -транспортирующей системы СПР в кардиомиоцитах при хронических патологиях сердца [33]. С этой позиции, логично ожидать, что у пациентов с низкой ФВ СПР уже исходно должен иметь больший пул ионов кальция. Более полное вовлечение этого пула в осцилляции внутриклеточного кальция при возбуждении кардиомиоцитов, вероятно, и объясняет значимое увеличение как скорости сокращения, так и самого инотропного ответа. А также тот факт, что выявленные изменения сохранялись на протяжении всего периода наблюдений. Напротив, для мышечных полосок миокарда пациентов, имевших сохраненную ФВ, выраженных различий в изменении скоростных показателей не получено, но при этом амплитуда инотропного ответа имела тенденцию к увеличению. Выявленные различия в адренореактивности мышечных полосок миокарда при стимуляции β_1 -АР у пациентов с сохраненной и низкой ФВ, вероятно, могут быть обусловлены наличием

этих рецепторов в разном аффинном состоянии [34, 35]. Нельзя исключать, что на адренореактивность миокарда рассматриваемых групп пациентов может влиять разница в доступности для агонистов субклеточно расположенных адренорецепторов [36]. Это предположение не противоречит представлениям о вовлечении в процесс ремоделирования как внешней мембраны кардиомиоцитов, так и мембран их внутриклеточных структур.

Группы пациентов, сформированные для выполнения настоящего исследования, различались не только по ФВ. По результатам ЭхоКГ, представленным в табл. 2, для сердца пациентов были характерны статистически значимо более высокие значения КСО, КДО и индекса сферичности ЛЖ. Скорости диастолического наполнения показали разную направленность. Так, если скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, оцениваемая по величине показателя пик E [37–39], была лишь недостоверно выше в группе с низкой ФВ, то скорость позднего диастолического наполнения (пик A) у этой группы пациентов была уже статистически значимо меньше. Такое соотношение

Таблица 1. Инотропный ответ мышечных полосок миокарда пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса (ФВ) при стимуляции их β_1 -АР

Показатель	Группы пациентов			
	сохраненная ФВ		низкая ФВ	
	1 мин	20 мин	1 мин	20 мин
$T_{\max}$, %	130 (112; 137)*	150 (138; 163)*, #	120 (113; 134)*	118 (109; 124)
$dT_{\max}/dt$, %	114 (103; 123)	93 (82; 103)	126 (114; 129)*	122 (110; 129)*
$dT_{\min}/dt$, %	107 (96; 121)	109 (98; 117)	112 (105; 118)	106 (103; 118)

Примечание: T – развиваемое напряжение; $dT_{\max}/dt$ – скорость повышения напряжения; $dT_{\min}/dt$ – скорость снижения напряжения; * – значимое различие с величиной до стимуляции β_1 -АР; # – значимое различие между 1 и 20 мин стимуляции β_1 -АР.

Таблица 2. Параметры сердца рассматриваемых групп пациентов по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) (Me ($Q1$; $Q3$))

Параметры ЭхоКГ	Группы пациентов		
	сФВ	нФВ	p
ФВ ЛЖ, %	61 (57.5; 64.5)	33 (29; 34)	< 0.001
КСО, мл	43 (36; 50)	126 (117; 140)	< 0.001
КДО, мл	112 (99; 124)	190 (179; 209)	< 0.001
Индекс сферичности ЛЖ	0.56 (0.52; 0.58)	0.59 (0.55; 0.62)	0.021
Пик E , см/с	65 (54; 77)	71 (51; 93)	0.490
Пик A , см/с	79 (68; 92)	69 (44; 83)	0.023

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечный систолический объем ЛЖ; КДО – конечный диастолический объем ЛЖ; пик E – скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ; пик A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Частота структурных нарушений сердца в сформированных группах пациентов (*n* (%))

Параметры	Группы пациентов		<i>p</i>
	сФВ	нФВ	
Гипертрофия ЛЖ	14 (25.5)	15 (68.2)	0.001
Дилатация ЛП	13 (23.6)	18 (81.8)	< 0.001
Дилатация ЛЖ	3 (5.5)	21 (95.5)	< 0.001
Дилатация ПП	3 (5.5)	6 (27.3)	0.014
Диастолическая дисфункция	37 (67.3)	18 (81.8)	0.014

Примечание: ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; *n* (%) – качественные значения выражены в абсолютных (*n*) и относительных величинах в процентах (%); жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

показателей вполне согласуется с существующими представлениями о внутрисердечной гемодинамике ремоделированного сердца человека [37, 40]. Так, низкие значения показателя пика *A*, характерные в настоящем исследовании для пациентов группы с низкой ФВ, свидетельствуют о снижении способности миокарда левого предсердия обеспечить гемодинамический “толчок предсердия”, способствующий растяжению стенки желудочка и более эффективному его сокращению в систолу. Полученные результаты хорошо согласуются с данными, представленными в табл. 3. Так, оказалось, что группа с низкой ФВ включала значимо больше пациентов с диастолической дисфункцией, гипертрофией ЛЖ и дилатацией отделов сердца.

Поскольку состояние сердца пациентов рассматриваемых групп при проведении инструментальных исследований находится под контролем ВНС, нами был проведен корреляционный анализ инотропного ответа изолированных мышечных полосок при стимуляции β_1 -АР и результатов ЭхоКГ исследований сердца этих пациентов. Оказалось, что у пациентов с сохраненной ФВ инотропная реакция мышечных полосок, проявляющаяся к 1-й мин при стимуляции β_1 -АР, имеет только одну значимую корреляционную связь с величиной ФВ (рис. 2). По прошествии 20 мин также была выявлена значимая положительная корреляция инотропного ответа с величиной ФВ. Кроме этого, были выявлены отрицательные корреляции с показателями КСО и КДО. Напротив, для показателей пика *E* и пика *A* были получены положительные корреляции. Принципиально иные корреляции обнаружены для пациентов группы с низкой ФВ (рис. 3). Здесь, инотропный ответ мышечных полосок миокарда через 1 мин после воздействия агониста β_1 -АР не только отрицательно коррелировал с величиной их ФВ, но и имел положительную корреляцию с КСО и КДО. По прошествии 20 мин

значимая корреляция была выявлена только для показателя пика *E*.

Полученные нами данные согласуются с представлением о том, что дисфункция ВНС сопряжена с развитием хронических заболеваний ССС. На уровне кардиомиоцитов эта дисфункция проявляется в изменении работы ион-транспортных систем сарколеммы и СПР. Нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция признается важным фактором в ремоделировании сердечной мышцы при ИБС [41, 42]. Хорошо известно, что ремоделирование Ca^{2+} -транспортных систем СПР в условиях патологии изменяет эффект активации β_1 -АР на инотропную реакцию миокарда. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при низкой ФВ β_1 -АР сохраняют влияние на адренореактивность миокарда человека. Однако это влияние меньше, чем у пациентов с сохраненной ФВ. Этот результат согласуется с представлением, что снижение функции β -АР в миокарде зависит от выраженности СН [43]. Кроме этого, он не противоречит данным, что в миокарде человека в условиях СН регуляторная роль β_1 -АР снижается на 40–50% [4, 16, 44]. Различие в динамике инотропного ответа за 20 мин наблюдения при стимуляции β_1 -АР, обнаруженное нами у пациентов с сохраненной и низкой ФВ, может быть обусловлено исходно разной нагрузкой Ca^{2+} -транспортных систем СПР и состоянием энергетического метаболизма кардиомиоцитов этих пациентов. Полученные результаты согласуются с уже опубликованными данными о том, что при ИБС в кардиомиоцитах нарушается работа Ca^{2+} -транспортных систем СПР и изменяется их сопряженность с показателями внутрисердечной гемодинамики [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что β_1 -АР сохраняют влияние на сократительную

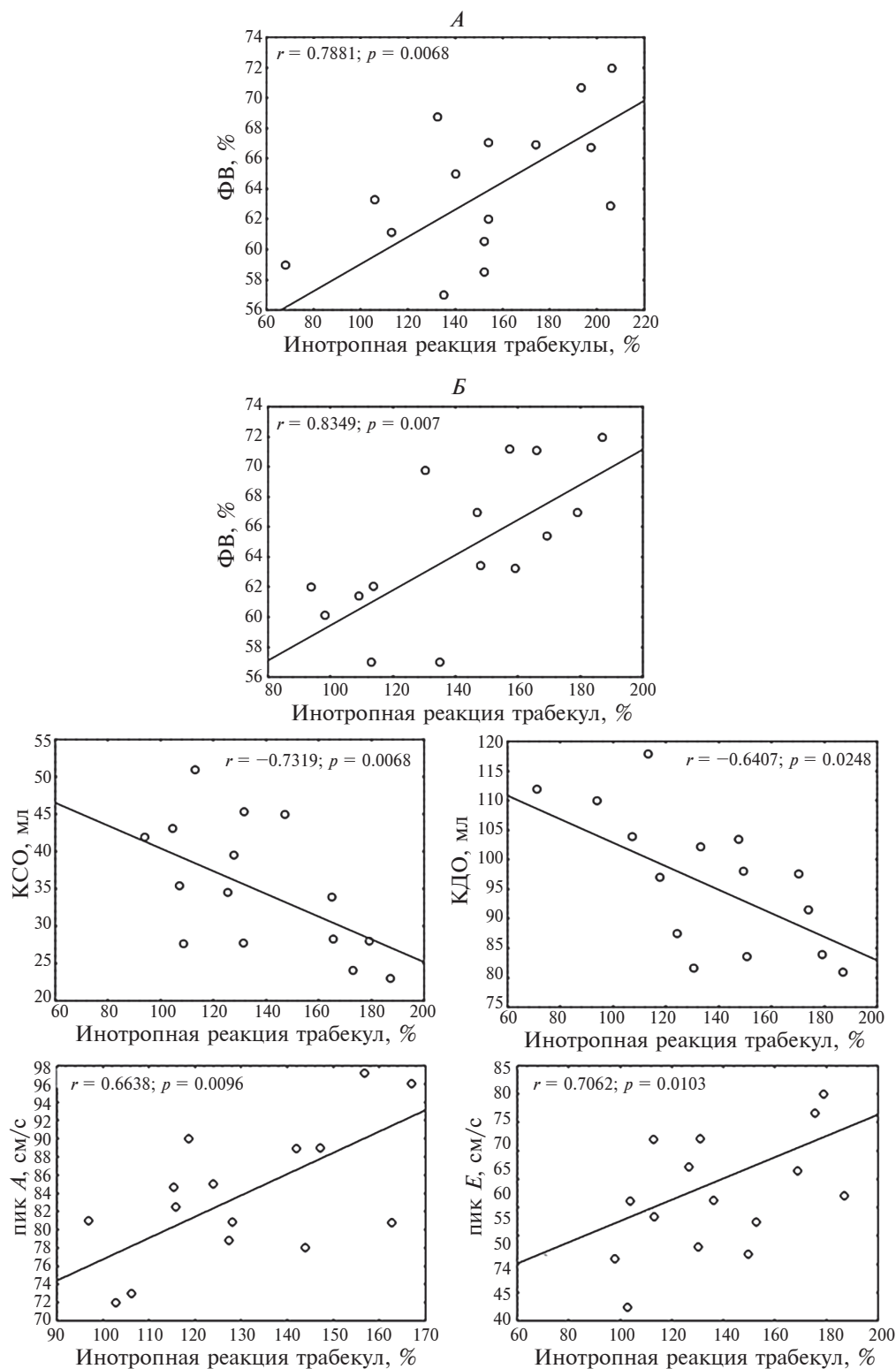


Рис. 2. Корреляционные связи, обнаруженные у пациентов с сохраненной ФВ, между инотропным ответом мышечных полосок через 1 (А) и через 20 (Б) мин после стимуляции β_1 -АР с результатами ЭхоКГ исследования их сердца. ФВ – фракция выброса (%); КСО – конечный систолический объем (мл); КДО – конечный диастолический объем (мл), пик Е – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (см/с); пик А – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (см/с).

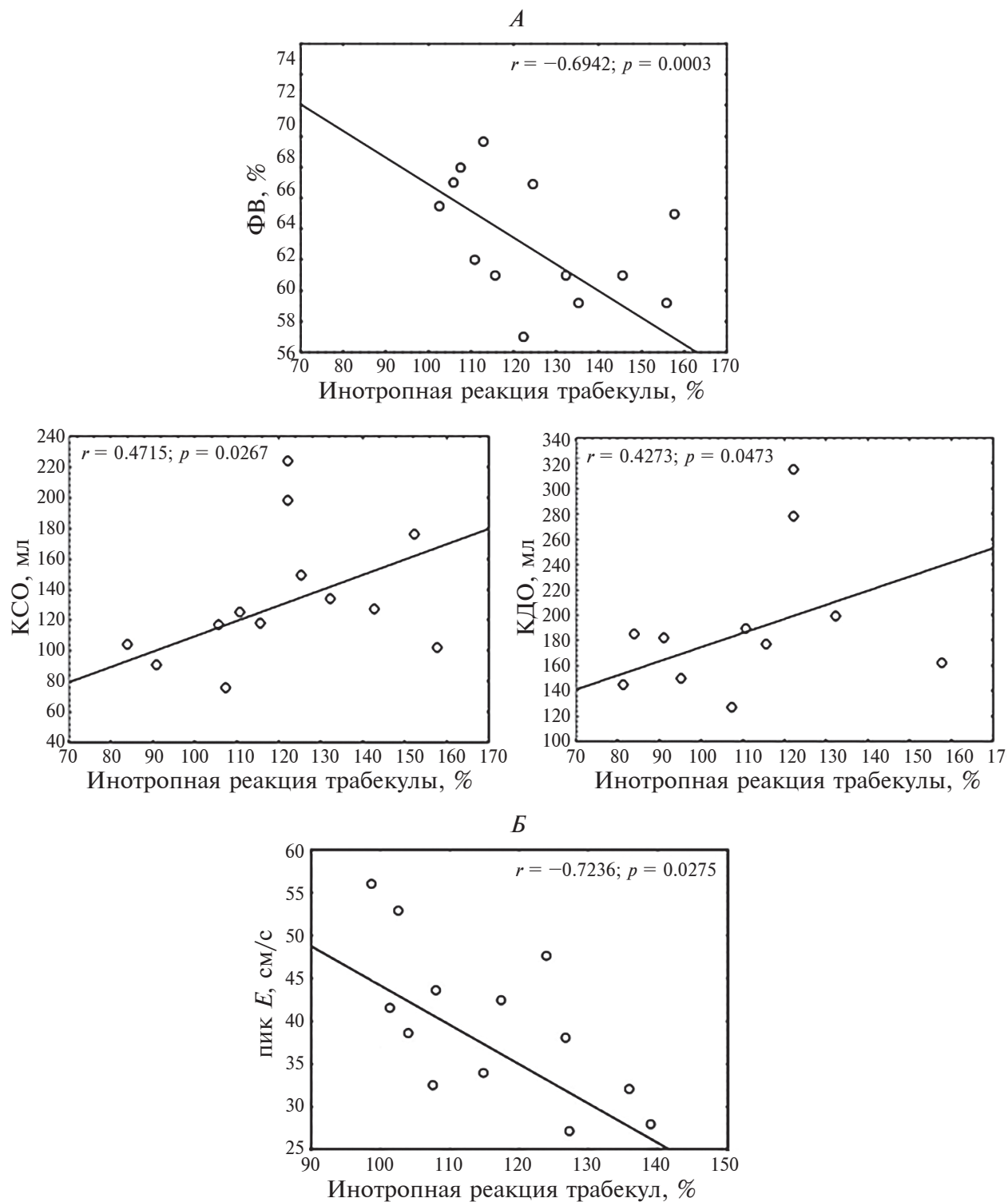


Рис. 3. Корреляционные связи, обнаруженные у пациентов с низкой ФВ, между инотропным ответом мышечных полосок через 1 (А) и через 20 (Б) мин после стимуляции β_1 -АР с результатами эхокардиографии (ЭхоКГ) исследования их сердца. Обозначения см. рис. 2.

активность миокарда пациентов с низкой ФВ, однако она меньше, чем у пациентов с сохраненной ФВ. У пациентов с низкой ФВ адренореактивность миокарда, сопряженная с β_1 -АР, является значимым фактором для определения внутрисердечной гемодинамики. Обнаруженные корреляции параметров ультразвукового исследования сердца с инотропным ответом изолированных фрагментов миокарда при стимуляции подтипов β_1 -АР у пациентов с сохраненной и с низкой ФВ, вероятно, демонстрируют различную выраженность ремоделирования камер сердца и состояние общей нейрогуморальной регуляции в условиях рассматриваемой патологии.

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения гранта РНФ № 23-25-00060.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск), протокол № 208 от 20.01.2021 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. Все авторы приняли участие в обсуждении идеи и композиции рукописи. С.А. Афанасьев — замысел и методология, рецензирование и редактирование, Ш.Д. Ахмедов, В.В. Затолокин — формирование когорт пациентов и взятие биопсийного материала, Э.Ф. Муслимова, Д.С. Кондратьева, В.А. Корепанов — лабораторные исследования и формальный анализ результатов. Д.С. Кондратьева — составление исходного черновика статьи. Окончательный вариант рукописи прочитан и одобрен всеми авторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев С.А., Павлюкова Е.Н., Кузьмичкина М.А. и др. Изменение частоты сердечных сокращений после воздействия на ушную ветвь блуждающего нерва у больных хронической сердечной недостаточностью тяжелых функциональных классов // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 4. С. 77.
2. Afanasiev S.A., Pavliukova E.N., Kuzmichkina M.A. et al. Nonpharmacological correction of hypersympatheticotonia in patients with chronic coronary insufficiency and severe left ventricular dysfunction // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2016. V. 21. № 6. P. 548.
3. Kumari N., Gaur H., Bhargava A. Cardiac voltage gated calcium channels and their regulation by β -adrenergic signaling // Life Sci. 2018. V. 194. P. 139.
4. Baker A.J. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects // Pflugers Arch. 2014. V. 466. № 6. P. 1139.
5. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27. № 9. С. 92.
6. Chen H., Zhang S., Hou R., Liu H. Gi-protein-coupled β_1 -adrenergic receptor: re-understanding the selectivity of β_1 -adrenergic receptor to G protein // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2022. V. 54. № 8. P. 1043.
7. Perez D.M. Targeting adrenergic receptors in metabolic therapies for heart failure // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 11. P. 5783.
8. Ippolito M., Benovic J.L. Biased agonism at β -adrenergic receptors // Cell. Signal. 2021. V. 80. P. 109905.
9. Авакян А.Э., Ткачук В.А. Структурная и функциональная организация систем передачи сигнала через рецепторы, сопряженные с G-белками // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89. № 2. С. 219.
10. Hamdani N., Linke W.A. Alteration of the beta-adrenergic signaling pathway in human heart failure // Curr. Pharm. Biotechnol. 2012. V. 13. № 13. P. 2522.
11. Красников Т.Л., Габрусенко С.А. Бета-адренергические рецепторы нормального сердца и при сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. 2000. Т. 31. № 2. С. 35.
12. Bencivenga L., Liccardo D., Napolitano C. et al. β -Adrenergic receptor signaling and heart failure: from bench to bedside // Heart Fail Clin. 2019. V. 15. № 3. P. 409.
13. Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines // Ann. Endocrinol. 2021. V. 82. № 3—4. P. 193.
14. Brodde O.-E., Bruck H., Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance // J. Pharmacol. Sci. 2006. V. 100. № 5. P. 323.
15. Cannavo A., Koch W.J. Targeting β_3 -adrenergic receptors in the heart: Selective agonism and β -blockade // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2017. V. 69. № 2. P. 71.
16. Pathak A., Mrabeti S. β -blockade for patients with hypertension, ischemic heart disease or heart failure: Where are we now? // Vasc. Health Risk. Manag. 2021. V. 17. P. 337.

17. *Fajardo G., Zhao M., Urashima T. et al* Deletion of the β_2 -adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. V. 63. P. 155.
18. *Sandroni P.B., Fisher-Wellman K.H., Jensen B.C.* Adrenergic receptor regulation of mitochondrial function in cardiomyocytes // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022. V. 80. № 3. P. 364.
19. *McGraw D.W., Liggett S.B.* Molecular mechanisms of beta2-adrenergic receptor function and regulation // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. V. 2. № 4. P. 6292.
20. *Lang D., Holzem K., Kang C. et al.* Arrhythmogenic remodeling of β_2 versus β_1 adrenergic signaling in the human failing heart // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015. V. 8. № 2. P. 409.
21. *Pecha S., Geelhoed B., Kempe R. et al.* No impact of sex and age on beta-adrenoceptor-mediated inotropy in human right atrial trabeculae // *Acta Physiol. (Oxford, England)*. 2021. V. 231. № 3. P. e13564.
22. *Li W., Zhu Y., Wang W. et al.* Src tyrosine kinase promotes cardiac remodeling induced by chronic sympathetic activation // *Biosci Rep.* 2023. V. 43. № 10. P. BSR20231097.
23. *Казаков В.А., Гутор С.С., Суходоло И.В. и др.* Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности // *Бюлл. сибирской медицины*. 2009. № 3. С. 43.
24. *Коротаева К.Н., Вязников В.А., Циркин В.И., Костяев А.А.* Влияние сыворотки крови человека на сократительную способность и бета-адренореактивность изолированного человеческого миокарда // *Физиология человека*. 2011. Т. 37. № 3. С. 83.
25. *Lamberts R.R., Lingam S.J., Wang, H.Y. et al.* Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. V. 13. P. 72.
26. *Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В. и др.* Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22. № 1. С. 25.
27. *Maier L.S., Bers D.M., Pieske B.* Differences in Ca^{2+} -Handling and Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} -Content in Isolated Rat and Rabbit Myocardium // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000. V. 32. № 12. P. 2249.
28. *Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Фалалеева Л.П., Шахов В.П.* Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на экстра-систолические воздействия // *Бюл. exper. биол.* 2005. Т. 139. № 6. С. 613.
29. *Brodde O.-E., Khamssi M., Zerkowski H.R.* β -Adrenoceptors in the transplanted human heart: unaltered β -adrenoceptor density, but increased proportion of β_2 -adrenoceptors with increasing posttransplant time // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1991. V. 344. № 4. P. 430.
30. *Osnes J.B., Aass H., Skomedal T.* Adrenoceptors in myocardial regulation: concomitant contribution from both alpha- and beta-adrenoceptor stimulation to the inotropic response // *Basic Res. Cardiol.* 1989. V. 84. Suppl 1. P. 9.
31. *Одношвикина Ю.Г., Петров А.М., Зефирова А.Л.* Механизм опосредуемой β_2 -адренорецепторами медленно развивающейся положительной инотропной реакции предсердий мыши // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2011. Т. 97. № 11. С. 1223.
32. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
33. *Кондратьева Д.С., Арчаков Е.А., Муслимова Э.Ф. и др.* Взаимосвязь уровня экспрессии кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов и структурно-функционального состояния сердца пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 6. С. 88.
34. *Molenaar P., Chen L., Semmler A.B. et al.* Human heart beta-adrenoceptors: beta1-adrenoceptor diversification through 'affinity states' and polymorphism // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. V. 34. № 10. P. 1020.
35. *Kaumann A.J., Kenakin T., Angus J.A.* Gs protein-coupled receptors in human heart. The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems. Handbook of experimental pharmacology. Springer, Berlin. 2000. 73 p.
36. *Wei W., Smrcka A.V.* Subcellular β -Adrenergic receptor Ssignaling in cardiac physiology and disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022. V. 80. № 3. P. 334.
37. *Pathak A., Mrabeti S.* β -Blockade for patients with hypertension, ischemic heart disease or heart failure: Where are we now? // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2021. V. 17. P. 337.
38. *Nikolajević S.J., Janić M., Šabovič M.* Molecular mechanisms responsible for diastolic dysfunction in diabetes mellitus patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 5. P. 1197.
39. *Citerni C., Kirchhoff J., Olsen L.H. et al.* Characterization of atrial and ventricular structural remodeling in a porcine model of atrial fibrillation induced by atrial tachypacing // *Front. Vet. Sci.* 2020. V. 7. P. 179.
40. *Wiputra H., Chan W.X., Foo Y.Y. et al.* Cardiac motion estimation from medical images: a regularisation framework applied on pairwise image registration displacement fields // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 18510.

41. Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium-mediated cellular triggered activity in atrial fibrillation // *J. Physiology*. 2017. V. 595. № 12. P. 4001.
42. Lugenbiel P., Wenz F., Govorov K. et al. Atrial fibrillation complicated by heart failure induces distinct remodeling of calcium cycling proteins // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 3. P. e0116395.
43. Khamssi M., Brodde O.E. The role of cardiac β_1 - and β_2 -adrenoceptor stimulation in heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. V. 16. Suppl 5. P. S133.
44. Tilley D.G., Rockman H.A. Role of β -adrenergic receptor signalling and desensitization in heart failure: new concepts and prospects for treatment // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006. V. 4. № 3. P. 417.
10. Hamdani N., Linke W.A. Alteration of the beta-adrenergic signaling pathway in human heart failure // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012. V. 13. № 13. P. 2522.
11. Krasnikov T.L., Gabrusenko S.A. [Beta-adrenergic receptors of the normal heart and in heart failure] // *Usp. Fiziol. Nauk.* 2000. V. 31. № 2. P. 35.
12. Bencivenga L., Liccardo D., Napolitano C. et al. β -Adrenergic receptor signaling and heart failure: from bench to bedside // *Heart Fail Clin.* 2019. V. 15. № 3. P. 409.
13. Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines // *Ann. Endocrinol.* 2021. V. 82. № 3–4. P. 193.
14. Brodde O.-E., Bruck H., Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance // *J. Pharmacol. Sci.* 2006. V. 100. № 5. P. 323.
15. Cannavo A., Koch W.J. Targeting β_3 -adrenergic receptors in the heart: Selective agonism and β -blockade // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017. V. 69. № 2. P. 71.
16. Pathak A., Mrabeti S. β -blockade for patients with hypertension, ischemic heart disease or heart failure: Where are we now? // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2021. V. 17. P. 337.
17. Fajardo G., Zhao M., Urashima T. et al. Deletion of the β_2 -adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. V. 63. P. 155.
18. Sandroni P.B., Fisher-Wellman K.H., Jensen B.C. Adrenergic receptor regulation of mitochondrial function in cardiomyocytes // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022. V. 80. № 3. P. 364.
19. McGraw D.W., Liggett S.B. Molecular mechanisms of β_2 -adrenergic receptor function and regulation // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. V. 2. № 4. P. 6292.
20. Lang D., Holzem K., Kang C. et al. Arrhythmogenic remodeling of β_2 versus β_1 adrenergic signaling in the human failing heart // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015. V. 8. № 2. P. 409.
21. Pecha S., Geelhoed B., Kempe R. et al. No impact of sex and age on beta-adrenoceptor-mediated inotropy in human right atrial trabeculae // *Acta Physiol. (Oxford, England)*. 2021. V. 231. № 3. P. e13564.
22. Li W., Zhu Y., Wang W. et al. Src tyrosine kinase promotes cardiac remodeling induced by chronic sympathetic activation // *Biosci Rep.* 2023. V. 43. № 10. P. BSR20231097.
23. Kazakov V.A., Gutor S.S., Sukhodolo I.V. et al. Correlative intercoupling of histomorphometrical values of different heart parts in norm and with chronic heart failure // *Bull. Sib. Med.* 2009. № 3. P. 43.
24. Korotayeva K.N., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A., Kostjaev A.A. Influence of the human blood serum on contractility and β -adrenoreactivity of the isolated

REFERENCES

- human myocardium // Human Physiology. 2011. V. 37. № 3. P. 339.
25. *Lamberts R.R., Lingam S.J., Wang, H.Y. et al.* Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction // Cardiovasc. Diabetol. 2014. V. 13. P. 72.
 26. *Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Egorova M.V. et al.* [Features the interaction of functional and metabolic remodeling of myocardium in comorbid course of ischemic heart disease and 2 type diabetes mellitus] // Diabetes Mellitus. 2019. V. 22. № 1. P. 25.
 27. *Maier L.S., Bers D.M., Pieske B.* Differences in Ca^{2+} -Handling and Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} -Content in Isolated Rat and Rabbit Myocardium // J. Mol. Cell. Cardiol. 2000. V. 32. № 12. P. 2249.
 28. *Kondrat'eva D.S., Afanas'ev S.A., Falaleeva L.P., Shakhov V.P.* Inotropic response of the myocardium in rats with postinfarction cardiosclerosis exposed to extrasystolic treatment // Bull. Exp. Biol. Med. 2005. V. 139. № 6. P. 647.
 29. *Brodde O.-E., Khamssi M., Zerkowski H.R.* β -Adrenoceptors in the transplanted human heart: unaltered β -adrenoceptor density, but increased proportion of β_2 -adrenoceptors with increasing posttransplant time // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1991. V. 344. № 4. P. 430.
 30. *Osnes J.B., Aass H., Skomedal T.* Adrenoceptors in myocardial regulation: concomitant contribution from both alpha- and beta-adrenoceptor stimulation to the inotropic response // Basic Res. Cardiol. 1989. V. 84. Suppl 1. P. 9.
 31. *Odnosivkina Yu.G., Petrov A.M., Zefirov A.L.* [Mechanism of the slow inotropic response of the mouse atrium mediated by the β_2 -adrenoreceptor] // Russ. J. Physiol. 2011. V. 97. № 11. P. 1223.
 32. *Glants S.* [Medico-biological statistics]. M.: Praktika, 1998. 459 p.
 33. *Kondratieva D.S., Archakov E.A., Muslimova E.F.* Relationship between the expression level of calcium handling proteins of the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes and the structural and functional state of the patient hearts with permanent atrial fibrillation // Human Physiology. 2021. V. 47. № 6. P. 666.
 34. *Molenaar P., Chen L., Semmler A.B. et al.* Human heart beta-adrenoceptors: beta1-adrenoceptor diversification through 'affinity states' and polymorphism // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. V. 34. № 10. P. 1020.
 35. *Kaumann A.J., Kenakin T., Angus J.A.* Gs protein-coupled receptors in human heart. The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems. Handbook of experimental pharmacology. Springer, Berlin. 2000. 73 p.
 36. *Wei W., Smrcka A.V.* Subcellular β -Adrenergic receptor Ssignaling in cardiac physiology and disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2022. V. 80. № 3. P. 334.
 37. *Pathak A., Mrabeti S.* β -Blockade for patients with hypertension, ischemic heart disease or heart failure: Where are we now? // Vasc. Health Risk. Manag. 2021. V. 17. P. 337.
 38. *Nikolajević S.J., Janić M., Šabovič M.* Molecular mechanisms responsible for diastolic dysfunction in diabetes mellitus patients // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 5. P. 1197.
 39. *Citerni C., Kirchhoff J., Olsen L.H. et al.* Characterization of atrial and ventricular structural remodeling in a porcine model of atrial fibrillation induced by atrial tachypacing // Front. Vet. Sci. 2020. V. 7. P. 179.
 40. *Wiputra H., Chan W.X., Foo Y.Y. et al.* Cardiac motion estimation from medical images: a regularisation framework applied on pairwise image registration displacement fields // Sci. Rep. 2020. V. 10. № 1. P. 18510.
 41. *Dobrev D., Wehrens X.H.T.* Calcium-mediated cellular triggered activity in atrial fibrillation // J. Physiology. 2017. V. 595. № 12. P. 4001.
 42. *Lugenbiel P., Wenz F., Govorov K. et al.* Atrial fibrillation complicated by heart failure induces distinct remodeling of calcium cycling proteins // PLoS One. 2015. V. 10. № 3. P. e0116395.
 43. *Khamssi M., Brodde O.E.* The role of cardiac beta1- and beta2-adrenoceptor stimulation in heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990. V. 16. Suppl 5. P. S133.
 44. *Tilley D.G., Rockman H.A.* Role of β -adrenergic receptor signalling and desensitization in heart failure: new concepts and prospects for treatment // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2006. V. 4. № 3. P. 417.

Beta1-Adrenoreceptor Reactivity of Human Myocardium in Ischemic Heart Disease with Preserved and Reduced Ejection Fraction of Left Ventricular and ITS Relationship with Structural and Functional Parameters of the Heart

**S. A. Afanasiev*, D. S. Kondratieva, E. F. Muslimova,
V. A. Korepanov, V. V. Zatolokin, Sha. D. Akhmedov**

Tomsk National Research Medical Center, RAS, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

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

The relationship between adrenergic reactivity of isolated myocardium of the human right atrial appendage in coronary heart disease (CHD) with preserved and reduced ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) upon stimulation of β_1 -adrenergic receptors (β_1 -AR) with echocardiography (EchoCG) parameters was studied. It has been shown that adrenergic reactivity, assessed by changes in the force of contractions of isolated myocardial strips in response to stimulation of β_1 -AR, in patients with preserved LVEF has positive dynamics at 20-minute observation. In reduced LVEF, adrenergic reactivity in response to β_1 -AR stimulation is weakened and does not have positive dynamics. In patients with CHD, myocardial adrenergic reactivity associated with β_1 -AR is a significant factor in determining intracardiac hemodynamics. This is manifested in the presence of correlations between the mechanical response of isolated myocardium upon stimulation of β_1 -AR and the results of echocardiography, and such correlations have different directions in patients with preserved and reduced EF. The discovered differences in the correlation of cardiac ultrasound parameters with the inotropic response of isolated myocardial fragments upon stimulation of β_1 -AR with preserved and reduced EF probably reflect the different severity of cardiac chamber remodeling and the state of general neurohumoral regulation in the conditions of the pathology under consideration.

Keywords: myocardial β_1 -adrenergic receptors, ischemic heart disease, heart failure, intracardiac hemodynamics.

ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНОГО ОБМЕНА У ЭКИПАЖА В УСЛОВИЯХ ВОСЬМИМЕСЯЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМЕТИЧНОМ ОБЪЕКТЕ С УМЕРЕННО ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СРЕДОЙ. СООБЩЕНИЕ 1

© 2024 г. А. В. Демин*, Р. Н. Зарипов

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

*E-mail: a_demin2005@mail.ru

Поступила в редакцию 24.05.2024 г.

После доработки 05.07.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

В рамках международного проекта *SIRIUS* проведено исследование основного обмена (ОО) у гендерно-смешанного экипажа в герметичном объекте с умеренно гиперкапнической искусственной газовой средой. С помощью математических методов оценены минимальные базовые потребности в энергии у экипажа из 5 чел. (3 мужчин и 2 женщины) в состоянии покоя за 240 сут изоляции при моделировании полета на Луну в эксперименте *SIRIUS-21*. Период изоляции продолжался с 4.11.2021 по 3.07.2022. Исследования ОО проводили дважды в фоне (на –38–35, –9–6 сут), 7 раз в период изоляции (23–25, 50–52, 84–86, 110–112, 154–156, 181–183, 222–224 сут) и дважды в период последствия (+1–2, +8–9 сут). Установлено, что основной обмен в условиях изоляции достоверно снизился в среднем на 6 ккал/кг массы тела в сутки по сравнению с естественными условиями внешней среды (фона). Экипаж был изолирован от действия сезонных изменений освещения в герметичном объекте Наземного экспериментального комплекса (НЭК) ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН, в котором отсутствуют иллюминаторы и где было создано искусственное освещение без сезонных изменений. Внутри НЭК постоянно поддерживалась температура комфорта 21–23 °С и формировалась искусственная газовая среда, в которой поддерживалось содержание кислорода на уровне 21%, диоксида углерода не более 0.35%. В условиях изоляции от действия этих сезонных геофизических факторов внешней среды обнаружены сезонные колебания основного обмена с размахом волны в среднем 4 ккал/кг массы тела в сутки. В весенний календарный сезон в условиях изоляции происходило повышение уровня основного обмена относительно зимнего сезона. Для каждого из добровольцев были найдены сезонные локальные максимумы и минимумы уровня основного обмена за 2 календарных сезона (зимнего 2021/2022 гг. и весеннего 2022 г.) Полученные результаты могут быть применены в области космической физиологии для уточнения расчетных запасов кислорода и калорийности рационов для экипажей длительных космических миссий, а также при проектировании и программировании систем жизнеобеспечения и обеспечения теплового режима пилотируемых космических аппаратов и других обитаемых гермообъектов.

Ключевые слова: основной обмен, гендерно-смешанный экипаж, длительная изоляция, обитаемый герметичный объект, гиперкапническая искусственная газовая среда, непрямая калориметрия, сезонные биоритмы, системы жизнеобеспечения, эксперимент *SIRIUS-21*.

DOI: 10.31857/S0131164624050067, **EDN:** AOHJXW

Известно, что минимальное количество энергии, необходимое для поддержания жизнедеятельности физиологических систем организма в состоянии полного покоя (основной обмен), составляет 50–70% общих энергозатрат организма человека при малоподвижном образе жизни [1–4]. Кроме того, известно, что уровень основного обмена (ОО) организма человека является интегральным

показателем интенсивности окислительных процессов в тканях и может изменяться при недостаточном или избыточном питании, длительном увеличении или снижении физических нагрузок, при воздействии на организм сезонных и климатических факторов [5–8]. Изменения уровня ОО могут быть также связаны с развитием различных заболеваний [9]. В клинической практике для оценки

ОО широко используются уравнения на основе антропометрических данных, однако фактические энерготраты рекомендуется определять инструментальными методами, в том числе с помощью калориметрии [10–12]. Наиболее информативной характеристикой энергетического обмена является удельная скорость ОО (ккал/кг/час) [13].

Определение уровня ОО имеет важное прикладное значение: на основе измерений ОО методом непрямой калориметрии можно количественно оценить базовые индивидуальные потребности в энергии и кислороде, а также теплопродукцию экипажей космических летательных аппаратов (КЛА), в том числе при планировании длительных миссий за пределы орбиты Земли [14–20]. Так как экипаж является не только объектом обеспечения теплового режима КЛА, но и источником тепла, в модельных экспериментах важно оценить теплопродукцию экипажа за период, сопоставимый с продолжительностью длительной космической миссии. Результаты непрямой калориметрии у экипажа за длительный период можно использовать для идентификации математических моделей теплового режима экипажа при его взаимодействии со средой герметичного объекта при проектировании систем обеспечения теплового режима КЛА [21, 22]. Индивидуальные данные калориметрии можно также применить для оценки индивидуальной теплопродукции и потребности в кислороде при использовании изолирующих средств защиты [23].

При этом следует учесть, что увеличение продолжительности пребывания человека в условиях невесомости сопровождается усилением катаболических процессов и постепенным снижением скорости многих метаболических реакций, обеспечивающих образование энергии в организме, а также снижением теплопродукции на 10–15% [19, 24].

Известно, что у человека в естественных геофизических условиях происходят сезонные изменения ОО, которые заключаются в повышении уровня энерготрат весной и ранним летом и понижении их поздней осенью и зимой [5, 7]. Это связано не столько с температурным фактором, сколько с изменением двигательной активности и колебаниями гормональной деятельности организма в соответствии с биологическими ритмами [25, 26]. Ранее, в 520-суточном изоляционном эксперименте “Марс-520” Государственного научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН (ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва) с помощью стохастического моделирования вегетативного индекса Кердо (ВИК) нами были обнаружены индивидуальные сезонные ритмы вегетативной регуляции центральной гемодинамики, а также найдены корреляции ($r > 0.92$, $p \leq 0.05$) между величиной ВИК и потреблением кислорода при дозированной физической работе возрастающей мощности [27]. В случае сохранения сезонных колебаний

основного энергетического обмена в условиях длительной изоляции от действия геофизических факторов в герметичном объекте следует оценить количественно и учесть эти изменения при расчетах калорийности запасов продуктов питания и кислородсодержащих соединений, необходимых для экипажей, а также в целях оптимизации работы систем управления тепловым режимом КЛА при длительных космических миссиях [28].

В ранее проводившихся исследованиях энергетического обмена в ходе модельных и космических экспериментов были исследованы в основном моногендерные экипажи, сформированные из добровольцев-мужчин [29]. В настоящее время большинство космических полетов проходят с гендерно-смешанными экипажами.

В связи с этим представляется актуальной задача количественной оценки уровня основного обмена и его сезонных изменений у гендерно-смешанного экипажа в условиях длительной изоляции в модельном эксперименте.

Цель работы – поиск закономерностей в динамике основного обмена у гендерно-смешанного экипажа в условиях длительной изоляции в герметичном объекте с умеренно гиперкапнической газовой средой в эксперименте *SIRIUS-21*.

Задачи работы – оценить: 1) количественно ОО и потребление кислорода в покое у экипажа гермообъекта за 8 мес. изоляции; 2) влияние условий восьмимесячной изоляции в герметичном объекте на уровень основного обмена у экипажа; 3) сезонные изменения ОО у экипажа за 2 календарных сезона в условиях изоляции от действия сезонных геофизических факторов.

МЕТОДИКА

В эксперименте *SIRIUS-21* принимали участие 5 добровольцев (3 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 29 до 43 лет. Добровольцы были ознакомлены со всеми требованиями и условиями для корректного измерения ОО. Исследования основного обмена методом непрямой калориметрии с дилуционным куполом проводили с помощью метабологафа *Quark CPET (CosMed, Италия)* [30, 31]. Сразу после 8-часового сна и 12-часового голодания в течение 20 мин исследовали газообмен в состоянии релаксации у добровольцев в положении лежа на спине [32]. Основные регистрируемые показатели: скорость потребления кислорода (мл/мин) и выделение углекислого газа (мл/мин). Из показателей газообмена вычисляли суточные энерготраты, ОО в ккал/сут. Первые 5 мин регистрации газообмена из анализа данных исключали. Исследование ОО у каждого добровольца было выполнено: дважды – в фоне (на –38–35, –9–6 сут), 7 раз в течение изоляции со средним интервалом между сессиями 33 сут

(23–25, 50–52, 84–86, 110–112, 154–156, 181–183, 222–224 сут) в ЭУ-250 Наземного экспериментального комплекса (НЭК) ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва) с умеренно гиперкапнической газовой средой и дважды в период последствий (+1–2, +8–9). Период изоляции продолжался с 4.11.2021. по 3.07.2022. Содержание CO_2 в атмосфере ЭУ-250 во время исследований ОО в изоляции составляло 0.02–0.2%, температура 21–23 °С. Во время фоновой периода добровольцы ночевали и были исследованы в клиническом отделе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва), в период последствий – в разгерметизированном НЭК. В ходе изоляции исследования ОО проводили ответственные за методику члены экипажа под дистанционным наблюдением и контролем научных сотрудников (авторов настоящей статьи). Период изоляции включал в себя два полных календарных сезона: зимний 2021/2022 гг. и весенний 2022 г. Экипаж был изолирован от действия сезонных изменений освещения, так как в герметичном объекте отсутствуют иллюминаторы, внутри было создано искусственное освещение, продолжительность дневного и ночного периодов не имела сезонных изменений. Внутри замкнутого объема поддерживали температуру комфорта 21–23 °С и формировали искусственную газовую среду, в которой с помощью СЖО поддерживали содержание кислорода на уровне 21%, диоксида углерода не более 0.35%.

Расчеты фактических энерготрат выполняли по уравнению Вейра (1949). Удельные энерготраты (ккал/кг/сут) рассчитывали на 1 кг массы тела добровольцев, измеренной во время медицинского контроля в день измерений газообмена. При разведочном статистическом анализе полученных данных описательной статистики вычисляли доверительные интервалы средних арифметических энерготрат с заданной надежностью 0.95. Далее проводили аппроксимацию полученных данных полиномами 7-го порядка методом максимального правдоподобия Фишера на интервале всего эксперимента. Энерготраты на интервалах эксперимента вычисляли с помощью определенного интегрирования полученных аналитических выражений. Для вычислений и графических интерпретаций результатов измерений использовали программное обеспечение: *Origin Pro 8* (*OriginLab Corporation*, США) и *Derive™6 V6.10* (*Texas Instrument*, США) [33, 34].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в ходе 240-суточной изоляции в гермообъекте с умеренно гиперкапнической искусственной газовой средой уровень ОО у всех членов экипажа оказался пониженным по сравнению с фоном в среднем на 6 ккал/кг/сут (табл. 1). Аппроксимацию результатов измерений ОО из табл. 1

для каждого добровольца выполняли с использованием полиномов 7-го порядка в виде:

$$y(t) = a \cdot t^7 + b \cdot t^6 + c \cdot t^5 + f \cdot t^4 + g \cdot t^3 + h \cdot t^2 + j \cdot t + z, \quad (1)$$

где $y(t)$ – величина ОО (ккал/кг массы тела в сутки), в зависимости от времени t (сут). Методом наименьших квадратов находили численные значения индивидуальных коэффициентов: $a_i, b_i, c_i, f_i, g_i, h_i, j_i, z_i$. Графические интерпретации полученных аналитических выражений, аппроксимирующих индивидуальные средние арифметические значения результатов измерений ОО у добровольцев, представлены на рис. 1. Для оценки индивидуальных энерготрат на всем временном интервале изоляции (от 0 до 240 сут) вычисляли определенные интегралы по формуле:

$$\int_0^{240} (a_i \cdot t^7 + b_i \cdot t^6 + c_i \cdot t^5 + f_i \cdot t^4 + g_i \cdot t^3 + h_i \cdot t^2 + j_i \cdot t + z) dt. \quad (2)$$

Результаты интегрирования энерготрат за 240 сут изоляции представлены в табл. 2. В целях сравнения с нормальными условиями на том же временном интервале вычисляли площади прямоугольных фигур, образованных осью абсцисс и горизонтальными прямыми на уровнях индивидуальных средних фоновых энерготрат.

При сравнении результатов интегрирования определили, что за весь период изоляции уровень ОО у добровольцев снизился в среднем на 785 ккал/кг массы тела, т. е. на 13% по сравнению с фоном (табл. 2).

Переходя к совокупным (валовым) оценкам для всего экипажа обнаружено, что в условиях изоляции ОО составил 1978 мкал за 240 сут, что в среднем на 439 мкал ниже по сравнению с нормальными условиями фона (табл. 3). Воспользовавшись калорическим эквивалентом 4.825 ккал на 1 литр потребленного O_2 , вычислили, что экипаж из 5 чел. потребил в покое за 240 сут изоляции 410 кЛ O_2 , что на 91 кЛ меньше по сравнению с нормальными условиями фона за такой же период. Снижение уровня ОО и потребления кислорода в условиях модельной изоляции в герметичном объекте известно из литературы и объясняется снижением общего уровня двигательной активности [17, 29]. Механизмы данного явления требуют дальнейшего изучения. Полученные нами данные развивают результаты работы [20].

В целях удобства сравнения и поиска общих закономерностей поместили графические интерпретации индивидуальных полиномиальных моделей динамики ОО за весь период эксперимента на один

Таблица 1. Описательная статистика результатов измерений ОО у добровольцев эксперимента *SIRIUS-21*

Сутки эксперимента	ОО, ккал/кг/сут	СКО, ккал/кг/сут	N, объем выборки	Нижняя граница доверительного интервала среднего арифметического (надежность 0.95)	Верхняя граница доверительного интервала среднего арифметического (надежность 0.95)
<i>K</i>					
-38	21.49	0.72	91	21.35	21.65
-8	20.67	1.17	91	20.44	20.93
26	21.10	2.61	92	20.57	21.64
53	18.16	1.08	93	17.91	18.36
87	17.96	0.93	94	17.40	17.78
110	18.16	1.09	93	17.93	18.38
154	18.25	0.94	92	18.04	18.43
181	18.02	0.95	91	17.83	18.23
222	17.22	1.17	93	16.99	17.47
242 (+2)	24.03	1.37	79	23.68	24.30
248 (+8)	21.80	1.10	67	21.50	22.04
<i>I</i>					
-37	24.40	2.60	91	23.86	24.94
-7	24.81	1.52	91	24.49	25.12
25	22.48	1.51	97	22.18	22.79
52	20.78	2.10	92	20.35	21.22
86	19.87	2.21	92	19.49	20.33
111	25.10	2.88	91	24.50	25.70
155	22.35	2.33	91	21.87	22.84
182	20.37	1.17	91	20.13	20.61
223	23.69	1.27	91	23.43	23.96
241 (+1)	28.01	2.08	79	27.54	28.48
249 (+9)	26.14	2.09	67	25.63	26.65
<i>B</i>					
-37	26.92	1.54	91	24.50	25.22
-7	24.86	1.72	91	22.10	22.75
25	22.43	1.60	96	22.44	22.82
52	22.63	0.91	92	19.33	19.81

Таблица 1. Окончание

86	19.57	1.14	91	24.97	25.40
111	25.18	1.03	91	22.13	22.78
155	22.46	1.58	92	22.02	22.54
182	22.28	1.29	93	22.00	22.51
223	22.26	1.23	92	27.64	28.43
242 (+2)	28.03	1.75	79	25.17	25.76
249 (+9)	25.47	1.14	61	24.50	25.22
<i>L</i>					
-38	29.70	3.70	91	28.93	30.48
-9	27.90	3.29	91	27.21	28.58
24	21.47	1.59	98	21.15	21.78
51	20.38	2.38	91	19.88	20.87
85	21.63	1.44	91	21.33	21.93
110	23.14	0.90	91	22.95	23.32
154	23.33	1.18	92	23.08	23.57
183	24.80	1.48	91	24.49	25.11
222	22.73	3.28	96	22.06	23.39
241 (+1)	27.79	2.71	79	27.18	28.40
248 (+8)	27.08	1.30	61	26.75	27.41
<i>M</i>					
-35	21.88	1.11	94	21.66	22.11
-9	26.77	3.17	99	26.14	27.40
24	19.47	1.70	100	19.13	19.81
51	18.38	1.64	96	18.04	18.71
85	22.28	2.19	94	21.83	22.73
112	22.30	3.20	102	21.67	22.92
156	22.52	1.29	96	22.26	22.78
183	23.14	2.65	94	22.60	23.69
224	21.89	3.69	94	21.13	22.65
241 (+2)	31.80	2.49	82	31.25	32.34
250 (+9)	27.32	1.66	64	26.90	27.73

Примечание: К, I, В, L, М – идентификаторы добровольцев. ОО – основной обмен, СКО – среднеквадратическое отклонение.

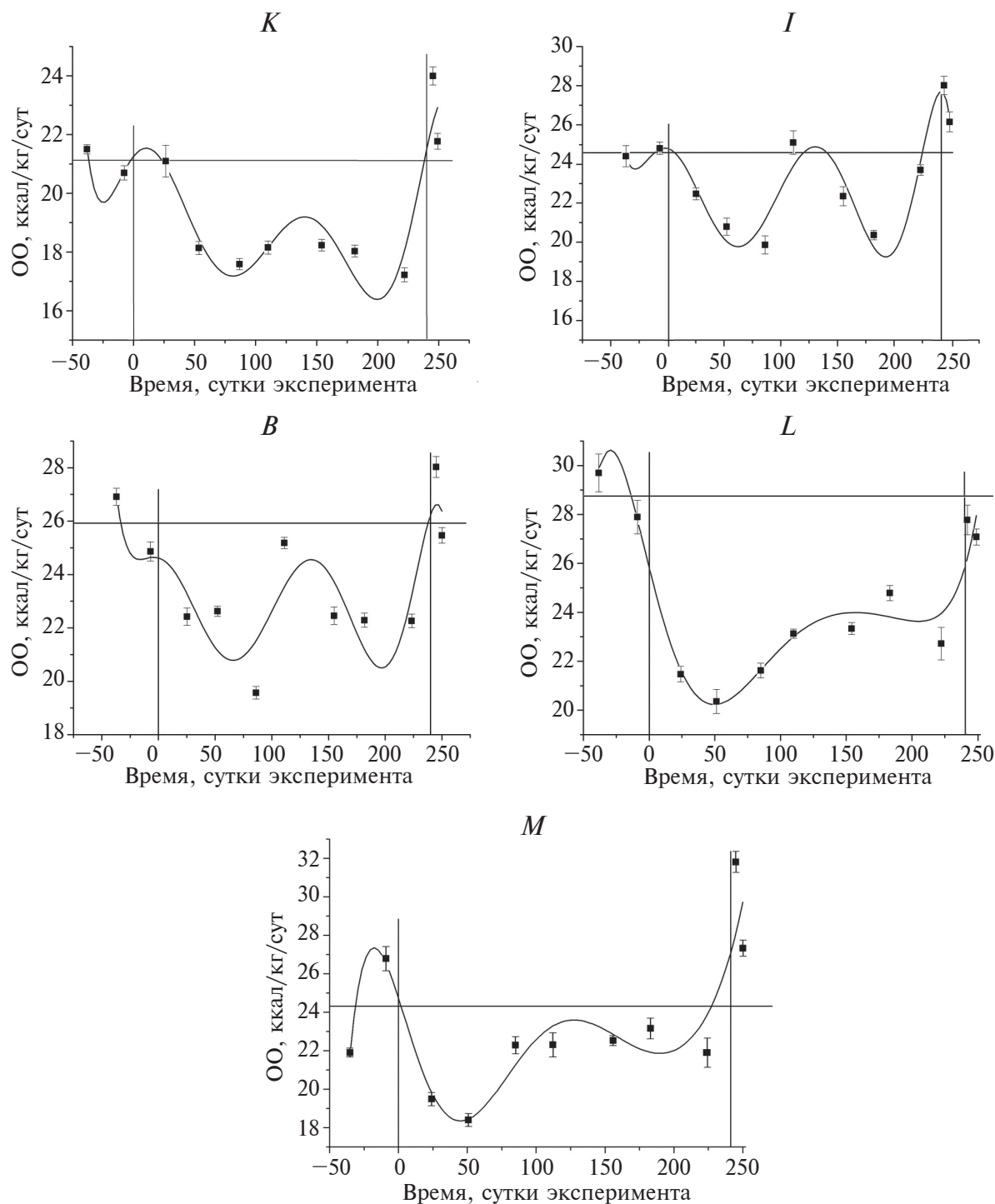


Рис. 1. Графические интерпретации динамики основного обмена (ОО) за 240 сут в нормальных условиях и в условиях изоляции у 5 добровольцев *K, I, B, L, M*.

Кривые — графические интерпретации полиномов 7-го порядка, аппроксимирующих средние значения удельного ОО у добровольцев в фоне, изоляции и последствии. Горизонтальные линии — индивидуальные фоновые уровни ОО при нормальных условиях. Вертикальные линии обозначают начало ($t_1 = 0$) и окончание ($t_2 = 240$) периода изоляции. Черные квадраты — средние арифметические результатов измерений ОО за каждую сессию исследования, вертикальные отрезки у квадратов обозначают границы доверительных интервалов, с надежностью 0.95 накрывающих индивидуальные средние арифметические значения ОО.

Таблица 2. Изменения ОО у добровольцев *SIRIUS-21* (ккал/кг за 240 сут)

Доброволец	ОО при НУ (фон)	ОО в УИ	Разность (Δ) ОО НУ vs УИ	$\Delta(\%)$
<i>K</i>	5063	4454	↓ 608	↓ 12%
<i>I</i>	5904	5360	↓ 544	↓ 9%
<i>B</i>	6214	5437	↓ 777	↓ 12%
<i>L</i>	6913	5493	↓ 1420	↓ 20%
<i>M</i>	5839	5261	↓ 578	↓ 10%
В среднем	5987	5201	785	13%

Примечание: ОО – основной обмен, НУ – нормальные условия, УИ – условия изоляции.

Таблица 3. Валовый ОО у экипажа *SIRIUS-21* (мкал/240 сут) в НУ и УИ

Доброволец	ОО при НУ	ОО в УИ	Разность (Δ) ОО НУ vs УИ	$\Delta(\%)$
<i>K</i>	502	420	82	↓ 16%
<i>I</i>	618	489	129	↓ 21%
<i>B</i>	416	362	55	↓ 13%
<i>L</i>	467	353	114	↓ 24%
<i>M</i>	414	354	60	↓ 10%
Весь экипаж	2417	1978	439	↓ 18

Примечание: обозначения см. табл. 2.

рисунок (рис. 2). Очевидно, что у всех добровольцев в условиях изоляции – близкие по времени локальные минимумы и максимумы интенсивности ОО. Далее сопоставили время обнаруженных локальных максимумов энерготрат с календарным временем. Наблюдается общий рост уровней ОО на границе календарных сезонов и достижение локальных максимумов ОО в весенний календарный сезон у всех добровольцев.

В результате интегрирования энерготрат покоя на интервалах двух календарных сезонов нами установлено, что у всех добровольцев в весенний календарный сезон уровень основного обмена оказался выше, чем в зимний календарный сезон, в среднем на 221 ккал/кг за 90 сут, или на 10%. Результаты интегрирования энерготрат представлены в табл. 4.

Согласно примененной полиномиальной модели локальные минимумы основного обмена наблюдались в зимний календарный сезон в диапазоне 46–81 сут изоляции, а локальные максимумы основного обмена наблюдались в весенний календарный сезон в диапазоне 128–156 сут изоляции. Началу календарной весны (1 марта 2022 г.) соответствовали 117 сут изоляции. Таким образом, сезонный ритм ОО в условиях изоляции от геофизических факторов сохранился, по крайней мере, в течение 2 календарных сезонов у всех членов экипажа. Данный результат развивает и дополняет

результаты, полученные в работе [35]. Исследования сезонных изменений ОО в связи с гормональной регуляцией энергетического обмена продолжают авторами настоящей работы в ходе годовой

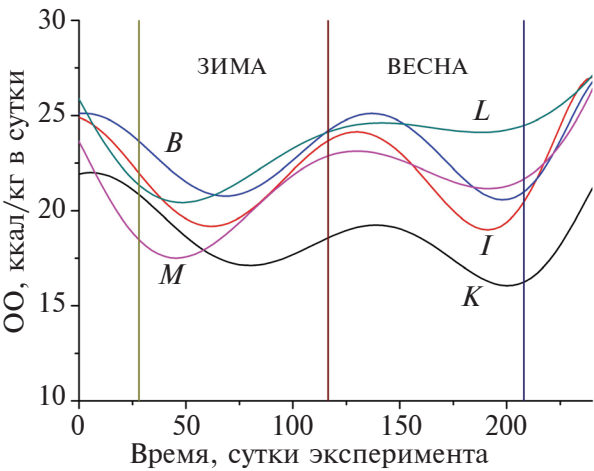


Рис. 2. Кривые – графические интерпретации полиномов 7-го порядка, аппроксимирующих средние значения удельного основного обмена добровольцев *K, I, B, L, M* за весь период эксперимента *SIRIUS-21*. Вертикальные линии ($t_1 = 28, t_2 = 116.5, t_3 = 208$ сут изоляции) обозначают начала и окончания календарных сезонов: зимы и весны 2022 г.

Таблица 4. Сезонные уровни удельного основного обмена (ОО) у добровольцев *SIRIUS-21*

Идентификатор добровольца	ОО ккал/кг за 90 сут (зима)	ОО ккал/кг за 90 сут (весна)	Разность (Δ) ОО весна vs зима	$\Delta(\%)$
<i>K</i>	1585	1659	$\uparrow 73$	$\uparrow 4\%$
<i>I</i>	1850	2039	$\uparrow 189$	$\uparrow 9\%$
<i>B</i>	1899	2092	$\uparrow 193$	$\uparrow 9\%$
<i>L</i>	1853	2188	$\uparrow 335$	$\uparrow 15\%$
<i>M</i>	1770	2087	$\uparrow 316$	$\uparrow 15\%$
В среднем	1791	2013	221	$\uparrow 10\%$

изоляции 2023/2024 гг. у гендерно-смешанного экипажа из 6 чел. в эксперименте *SIRIUS-23*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе установлено обратимое снижение интенсивности ОО у гендерно-смешанного экипажа из 5 чел. в условиях длительной изоляции в гермообъекте с умеренно гиперкапнической искусственной газовой средой. При этом величина основного обмена у добровольцев в условиях изоляции снижалась на 6 ккал/кг/сут. Валовое снижение основного обмена у всего экипажа из 5 чел. по сравнению с фоном составило 439 мкал за 240 сут изоляции. Этому соответствовало валовое снижение потребления экипажем кислорода на 91 кЛ за 240 сут. Совокупная теплопродукция экипажа в покое оценена в 1978 мкал за 240 сут изоляции в гермообъекте. Этому соответствует совокупное потребление кислорода у всего экипажа из 5 чел. в покое 410 кЛ за 240 сут. В условиях изоляции от действия сезонных геофизических факторов внешней среды у всех добровольцев обнаружено увеличение уровня ОО в весенний календарный сезон по сравнению с зимним. Величина индивидуального прироста между зимним локальным минимумом ОО и весенним локальным максимумом ОО составила в среднем 4 ккал/кг/сут. Прирост уровня ОО у добровольцев весной составил в среднем 221 ккал/кг за 90 сут по сравнению с зимним календарным сезоном.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках научной темы РАН *FMFR-2024-0038*.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – Институтом медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 539 от 17.03.2020 г.

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

преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность добровольцам экипажа *SIRIUS-21* за ответственное выполнение методики эксперимента.

Вклад авторов в публикацию. Р.Н. Зарипов, А.В. Демин – планирование, организация и проведение эксперимента, физиологические измерения, редактирование статьи. А.В. Демин – анализ данных, написание статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / Основы учения о взаимосвязи биохимии с физиологией и патологией // Пер. с англ. М.: Мир, 1980. 368 с.
2. Иванов К.П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т. 3. Современные проблемы, загадки и парадоксы регуляции энергетического баланса. СПб.: Наука, 2001. 278 с.
3. Герман И. Физика организма человека / Пер. с англ. Долгопрудный: Интеллект, 2014. 992 с.
4. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу / Пер. с англ. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.
5. Беркович Е.М. Энергетический обмен в норме и патологии. М.: Медицина, 1964. 334 с.
6. Ольянская Р.П. Очерки по регуляции обмена веществ. Л.: Наука, 1964. 234 с.
7. Слоним А.Д. Экологическая физиология животных. М.: Высшая школа, 1971. 448 с.
8. Экологическая физиология животных. часть 2. Физиологические системы в процессе адаптации и факторы среды обитания. Руководство по физиологии / Под ред. Слонима А.Д. Л.: Наука, 1981. 528 с.
9. Chen K., Zhang Y., Zhou S. et al. The association between the basal metabolic rate and cardiovascular

- disease: A two-sample Mendelian randomization study // *Eur. J. Clin Invest.* 2024. V. 54. № 5. P. e14153.
10. *Blasco Redondo R.* Resting energy expenditure; assessment methods and applications // *Nutr. Hosp.* 2015. V. 31. Suppl 3. P. 245.
 11. *Pavlidou E., Papadopoulou S.K., Seroglou K., Giaginis C.* Revised Harris-Benedict equation: New human resting metabolic rate equation // *Metabolites.* 2023. V. 13. № 2. P. 189.
 12. *Heymsfield S.B., Smith B., Dahle J. et al.* Resting energy expenditure: from cellular to whole-body level, a mechanistic historical perspective // *Obesity (Silver Spring).* 2021. V. 29. № 3. P. 500.
 13. Мониторинг пищевого статуса с использованием современных методов нутриметабономики и оптимизации диетотерапии при внутренней патологии. (Методические рекомендации для врачей МЗСР РФ). М.: Эталон, 2006. 36 с.
 14. *Илюшин Ю.С., Олизаров В.В.* Системы обеспечения жизнедеятельности и спасения экипажей летательных аппаратов. М.: ВВИА им. проф. Н.Е. Жуковского, 1972. 492 с.
 15. *Хаскин В.В.* Энергетика теплообразования и адаптация к холоду. Новосибирск: Наука, 1975. 200 с.
 16. *Малоземов В.В.* Тепловой режим космических аппаратов. М.: Машиностроение, 1980. 232 с.
 17. *Баранов В.М.* Газоэнергообмен человека в космическом полете и модельных исследованиях. М.: Наука, 1993. 126 с.
 18. *Глушко А.А.* Космическая экология. М.: Инженерная экология, 2005. 624 с.
 19. *Шибанов Г.П.* Обитаемость космоса и безопасность пребывания в нем человека. М.: Машиностроение, 2007. 544 с.
 20. *Демин А.В., Иванов А.И., Суворов А.В.* Теплопродукция человека в разных состояниях // *Вестник Тверского государственного университета. Сер.: Биология и экология.* 2013. Т. 29. № 2. С. 99.
 21. *Малоземов В.В., Рожнов В.Ф., Правецкий В.Н.* Системы жизнеобеспечения экипажей летательных аппаратов. М.: Машиностроение, 1986. 584 с.
 22. *Глушко А.А.* Космические системы жизнеобеспечения (биофизические основы проектирования и испытания). М.: Машиностроение, 1986. 304 с.
 23. *Городинский С.М., Глушко А.А., Орехов Б.В.* Калориметрия в изолирующих средствах защиты человека. М.: Машиностроение, 1976. 208 с.
 24. *Bioastronautics Data book / NASA.* Washington, 1973. P. 847.
 25. *Fujihira K., Takahashi M., Wang Ch., Hayashi N.* Factors explaining seasonal variation in energy intake: a review // *Front. Nutr.* 2023. V. 10. P. 1192223.
 26. *Голиков А.П., Голиков П.П.* Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. М.: Медицина, 1973. 167 с.
 27. *Демин А.В.* Разработка способа косвенной оценки потребления кислорода человеком // *Вестник Тверского государственного университета. Сер.: Биология и экология.* 2013. № 2. С. 90.
 28. *Меньшов А.И.* Космическая эргономика. Л.: Наука, 1971. 296 с.
 29. Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения / Под ред. Баранова В.М. М.: Слово, 2001. 590 с.
 30. *McLean J.A., Tobin G.* Animal and Human Calorimetry. Cambridge University Press, 2008. 356 p.
 31. *Alcantara J.M.A., Galgani J.E., Jurado-Fasoli L. et al.* Validity of four commercially available metabolic carts for assessing resting metabolic rate and respiratory exchange ratio in non-ventilated humans // *Clin. Nutr.* 2022. V. 41. № 3. P. 746.
 32. *Fullmer S., Benson-Davies S., Earthman C.P. et al.* Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015. V. 115. № 9. P. 1417.
 33. *Дьяконов В.П.* Справочник по системе символьной математики DERIVE. М.: СК Пресс, 1998. 255 с.
 34. *Исакова О.П., Тарасевич Ю.Ю., Юзюк Ю.И.* Обработка и визуализация данных физических экспериментов с помощью пакета Origin. М.: Либроком, 2009. 138 с.
 35. *Демин А.В., Дьяченко А.И., Иванов А.И. и др.* Инструментальный мониторинг состояния вегетативной нервной системы человека в эксперименте «Марс-520» // *Медицинская техника.* 2013. № 2. С. 27.

REFERENCES

1. *McMurray U.* Metabolism in humans / Fundamentals of the doctrine of the relationship of biochemistry with physiology and pathology. М.: Mir, 1980. 368 p.
2. *Ivanov K.P.* [Fundamentals of body energy: Theoretical and practical aspects. V. 3. Modern problems, riddles and paradoxes of energy balance regulation]. St. Petersburg: Nauka, 2001. 278 p.
3. *Herman I.* Physics of the human body. Dolgoprudny: Intellect, 2014. 992 p.
4. *Hall J.E* Medical physiology according to Guyton and Hall. М.: Logosphaera, 2018. 1328 p.
5. *Berkovich E.M.* [Energy metabolism in norm and pathology]. М.: Meditsina, 1964. 334 p.
6. *Olnyanskaya R.P.* [Essays on the regulation of metabolism]. L.: Nauka, 1964. 234 p.
7. *Slonim A.D.* [Ecological physiology of animals]. М.: Vysshaya Shkola, 1971. 448 p.
8. [Ecological physiology of animals. Part 2. Physiological systems in the process of adaptation and

- environmental factors. Manual of physiology]. Ed. Slonim A.D. L.: Nauka, 1981. 528 p.
9. *Chen K., Zhang Y., Zhou S. et al.* The association between the basal metabolic rate and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization study // *Eur. J. Clin Invest.* 2024. V. 54. № 5. P. e14153.
10. *Blasco Redondo R.* Resting energy expenditure; assessment methods and applications // *Nutr. Hosp.* 2015. V. 31. Suppl 3. P. 245.
11. *Pavlidou E., Papadopoulou S.K., Seroglou K., Giaginis C.* Revised Harris-Benedict equation: New human resting metabolic rate equation // *Metabolites.* 2023. V. 13. № 2. P. 189.
12. *Heymsfield S.B., Smith B., Dahle J. et al.* Resting energy expenditure: from cellular to whole-body level, a mechanistic historical perspective // *Obesity (Silver Spring).* 2021. V. 29. № 3. P. 500.
13. [Monitoring of nutritional status using modern methods of nutrimetabolomics and optimization of diet therapy in internal pathology. (Methodological recommendations for doctors of the Ministry of Health of the Russian Federation).] M.: Etalon, 2006. 36 p.
14. *Ilyushin Yu.S., Olizarov V.V.* [Systems for life support and rescue of aircraft crews]. M.: VVIA im. prof. N.E. Zhukovskogo, 1972. 492 p.
15. *Haskin V.V.* [Energy of heat generation and adaptation to cold]. Novosibirsk: Nauka, 1975. 200 p.
16. *Malozemov V.V.* [Thermal regime of spacecraft]. M.: Mashinostroenie, 1980. 232 p.
17. *Baranov V.M.* [Human gas and energy exchange in space flight and model research]. M.: Nauka, 1993. 126 p.
18. *Glushko A.A.* [Space ecology]. M.: Inzhenernaya Ekologiya, 2005. 624 p.
19. *Shibanov G.P.* [Habitability of space and safety of human stay in it]. M.: Mashinostroenie, 2007. 544 p.
20. *Demin A.V., Ivanov A.I., Suvorov A.V.* [Human heat production in different states] // *Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology.* 2013. V. 29. № 2. P. 99.
21. *Malozemov V.V., Rozhnov V.F., Pravetsky V.N.* [Life support systems for aircraft crews]. M.: Mashinostroenie, 1986. 584 p.
22. *Glushko A.A.* [Space life support systems (biophysical fundamentals of design and testing)]. M.: Mashinostroenie, 1986. 304 p.
23. *Gorodinsky S.M., Glushko A.A., Orekhov B.V.* [Calorimetry in insulating means of human protection]. M.: Mashinostroenie, 1976. 208 p.
24. *Bioastronautics Data book / NASA.* Washington, 1973. P. 847.
25. *Fujihira K., Takahashi M., Wang Ch., Hayashi N.* Factors explaining seasonal variation in energy intake: a review // *Front. Nutr.* 2023. V. 10. P. 1192223.
26. *Golikov A.P., Golikov P.P.* [Seasonal biorhythms in physiology and pathology]. M.: Meditsina, 1973. 167 p.
27. *Demin A.V.* [Development of a method for indirect assessment of human oxygen consumption] // *Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology.* 2013. № 2. P. 90.
28. *Menshov A.I.* [Space ergonomics]. L.: Nauka, 1971. 296 p.
29. [A model experiment with long-term isolation: problems and achievements]. Ed. Baranov V.M. M.: Slovo, 2001. 590 p.
30. *McLean J.A., Tobin G.* Animal and Human Calorimetry. Cambridge University Press, 2008. 356 p.
31. *Alcantara J.M.A., Galgani J.E., Jurado-Fasoli L. et al.* Validity of four commercially available metabolic carts for assessing resting metabolic rate and respiratory exchange ratio in non-ventilated humans // *Clin. Nutr.* 2022. V. 41. № 3. P. 746.
32. *Fullmer S., Benson-Davies S., Earthman C.P. et al.* Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015. V. 115. № 9. P. 1417.
33. *Dyakonov V.P.* [Handbook of the system of symbolic mathematics DERIVE]. M.: SK Press, 1998. 255 p.
34. *Isakova O.P., Tarasevich Yu.Yu., Yuzyuk Yu.I.* [Processing and visualization of physical experiment data using the Origin package]. M.: Librocom, 2009. 138 p.
35. *Demin A.V., Dyachenko A.I., Ivanov A.I. et al.* Instrumental monitoring of the state of the human autonomic nervous system in the Mars-520 experiment // *Biomed. Eng.* 2013. № 2. P. 86.

Changes in the Basic Metabolic Rate of the Crew under conditions of Eight Months Isolation in a Hermetic Object with a Moderately Hypercapnic Artificial Gas Environment. Message 1

A. V. Demin*, R. N. Zaripov

Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia

**E-mail: a_demin2005@mail.ru*

Within the framework of the “SIRIUS” international project, a study of the basic metabolism of a gender-mixed crew in a sealed object with a moderately high content of carbon dioxide in the artificial atmosphere was conducted. Using mathematical methods, we estimated the basic metabolic rate of a crew of 5 people (3 men and 2 women) at rest for 240 days of isolation when simulating a flight to the Moon in the “SIRIUS-21” experiment. The period of isolation lasted from 4.11.2021 to 3.07.2022. BMR studies were performed twice in the background (on –38–35, –6 days), 7 times during the isolation period (23–25, 50–52, 84–86, 110–112, 154–156, 181–183, 222–224 day) and twice during the aftereffect period (+1–2, +8–9 days). It was found that the basic metabolism in isolation decreased by an average of 6 kcal/kg of body weight per day compared with natural environmental conditions. The crew was isolated from the effects of seasonal lighting changes in a sealed facility, the Ground-Based Medical and Technical Facility (NEK) of the Scientific Research Center of the Russian Federation - Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, which does not have portholes, and where artificial lighting was created without seasonal changes. Inside the NEK, the comfort temperature was constantly maintained at +21–23 degrees Celsius and an artificial gas environment was formed, in which the oxygen content was maintained at 21%, carbon dioxide no more than 0.35%. In conditions of isolation from the action of these geophysical environmental factors, seasonal fluctuations in basal metabolism with a wave span of an average of 4 kcal /kg of body weight per day were detected: in the spring calendar season, the level of basal metabolism increased relative to the winter season. Seasonal local maximums and minimums of the basic exchange level for 2 calendar seasons (winter 2021/2022 and in spring 2022) were determined for each of the volunteers. The results obtained in this work can be applied in the field of space physiology to clarify the calculated oxygen reserves and caloric content of the crew’s rations for a long-term space mission, as well as in the design and programming of life support systems and thermal management systems for inhabited hermetic objects.

Keywords: basic metabolic rate, gender-mixed crew, long-term isolation, habitable hermetic object, hypercapnic gas environment, indirect calorimetry, seasonal biorhythms, life support systems, “SIRIUS-21” experiment.

УДК 57.045+ 577.29

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕОМА КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕГУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА У КОСМОНАВТОВ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПОЛЕТА

© 2024 г. И. Н. Гончаров*, Л. Х. Пастушкова, А. Г. Гончарова, Д. Н. Каширина**, И. М. Ларина

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

*E-mail: igorgoncharov@gmail.com

**E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

Поступила в редакцию 02.10.2023 г.

После доработки 25.03.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

Методом количественной протеомики на основе масс-спектрометрии выполнено исследование образцов крови 18 космонавтов, совершивших продолжительные полеты в составе российских экипажей Международной космической станции. Исследование было направлено на выяснение возможной связи изменений протеома, под действием факторов космического полета (КП), с процессами ангиогенеза. Анализ выполнен с использованием целевой панели из 125 меченых $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ пептидов с помощью хромато-масс-спектрометрии с мониторингом множественных реакций (ЖХ/МРМ-МС). Было количественно охарактеризовано 125 различных белков. Среди них обнаружена группа из 61 протеинов, которые участвуют в процессах ангиогенеза и его регуляции. Биоинформатическими методами показано, что выделенные белки ангиогенеза являлись участниками 13 биологических процессов, в том числе лимфангиогенеза. Достоверные изменения уровня белка в крови, после посадки, по отношению к предполетным пробам отмечены в 7 случаях. Результаты показали, что устранение гравитации (микрогравитация), космическая радиация и перегрузки завершающего этапа полета сочетанно воздействуют на процессы ангиогенеза, что проявляется изменениями протеомной композиции на 1-е сут после завершения длительных КП.

Ключевые слова: ангиогенез, биологические процессы, белки, космический полет, приземление, особенности протеома плазмы крови.

DOI: 10.31857/S0131164624050076, **EDN:** AOHCSI

Ангиогенез — процесс новообразования сосудов, происходящий постоянно во всех тканях организма и имеющий сложные механизмы регуляции. Для гравитационной физиологии актуально изучение важнейших процессов, сопряженных с функциями сосудов, а именно: изменений проницаемости базальной мембраны в результате активации протеолиза; пролиферации, миграции, адгезии эндотелиальных клеток; формирования тубулярных структур; исследование роли «навигационных» молекул, обеспечивающих направление и плотность роста сосудов.

Вовлеченность процессов ангиогенеза в условиях устранения гравитации предопределяется структурно-функциональной связью внеклеточного матрикса (ВКМ) и цитоскелета клеток эндотелия сосудов, составляющих единую механосенсорную структуру, напрямую воспринимающую гравитационные силы [1]. Можно предполагать, что при устранении гравитации модификации

подвергнутся не только механизмы трансдукции механического стимула в биохимический сигнал эндотелиальным клеткам, но и сигнальные пути, зависящие от гипоксического стимула окружающих сосудов клеток.

Кроме адаптации этих процессов к условиям продолжительной микрогравитации необходимо учитывать также воздействие перегрузки, способной потенцировать сосудистое повреждение при действии ускорений на этапе приземления спускаемого аппарата [2].

Исследования процессов ангиогенеза непосредственно в космическом полете (КП) проводились на эмбрионах японского перепела, грызунах [3]. Большой объем исследований выполнен на культурах клеток, в том числе эндотелия сосудов как в реальной гравитации, так и в модельных исследованиях на Земле [4].

В настоящей работе анализируются особенности процессов ангиогенеза человека на

молекулярном уровне, не рассматривая модификацию механизмов ангиогенеза в наземных модельных экспериментах с участием человека, так как при этом отсутствуют три главных воздействующих на организм фактора, существенных для космонавта в полете: длительное отсутствие гравитации, радиационный фон, влияние ускорений при посадке [2].

МЕТОДИКА

Объектом исследования служили образцы крови, собранные у 18 российских космонавтов ($M \pm SD$ возраст: 44 ± 6 лет, все мужчины) в ходе эксперимента “Протеом крови и мочи”. Кровь отбирали из вены в локтевой ямке в пробирки *SARSTEDT-Monovette®*, содержащие *EDTA*, за 30 дней до старта (сокращенно L-30), через сутки после приземления (через 25.2 ± 0.1 ч после приземления) ($R + 1$) и через 7 дней после возвращения на Землю ($R + 7$). Продолжительность полета данной группы космонавтов на Российском сегменте Международной космической станции (РС МКС) составляла 169–199 суток. Плазму отделяли центрифугированием по стандартному протоколу и хранили при -80°C . Ингибиторы протеаз или антимикробные агенты не добавляли.

Целевая пептидная панель. Для количественного анализа с помощью хромато-масс-спектрометрии с мониторингом множественных реакций (ЖХ/МРМ-МС) использовали целевую панель, состоящую из белков, функционирующих во внеклеточной жидкости, чьи изменения являются клиническим проявлением метаболического синдрома на Земле. Поскольку космический метаболический синдром, возникающий в условиях КП, не охарактеризован, правомерно использовать для исследования панель белков, разработанную для земного метаболического синдрома.

В использованной панели диапазон концентраций исследованных целевых белков находился в пределах их нормальных концентраций в крови человека. В количественном методе МРМ с *SIS*-пептидами протеотипические пептиды служили молекулярными “внутренними стандартами” целевых белков. Для количественного определения белков плазмы, следовательно, в качестве внутренних стандартов использовали $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -меченые пептиды. Они были синтезированы и очищены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (*RP-HPLC*) с последующей оценкой на *MALDI-TOF-MS* в Университете Виктории (Канада) — *Genome BC Proteomics Centre*. Чистота *SIS*-пептидов составляла в среднем 94.2%. Детали метода пробоподготовки и анализа описаны в работе [5].

Анализ ЖХ/МРМ-МС. Все этапы приготовления растворов и образцов, а также параметры анализа

ЖХ/МРМ-МС описаны в статье [6]. Анализ ЖХ/МРМ-МС проводили с помощью колонки *Zorbax Eclipse Plus RP-UHPLC* в системе хроматографа *UPLC 1290 Infinity (Agilent Technologies, США)*, который сопряжен с тройным квадрупольным масс-спектрометром (*Agilent 6490*) через источник *Jet Stream™* от *Agilent* в режиме электроспрейной ионизации положительными ионами.

Данные мониторинга множественных реакций визуализировали и анализировали с помощью программного обеспечения *MassHunter* для количественного анализа (версия B.07.00, *Agilent*).

Биоинформатический анализ. Статистический анализ проводили в программном пакете *Statistica 7* с использованием однофакторного дисперсионного анализа для повторных изменений. С помощью онлайн-калькулятора осуществляли проверку статистической гипотезы о нормальности распределения выборки данных по критерию Шапиро—Уилка. В качестве апостериорного теста применяли тест Тьюки. Для определения молекулярных функций, биологических процессов и сигнальных путей использовали интернет-ресурс *DAVID* (<https://david.ncifcrf.gov>) и поисковую систему *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Дополнительную информацию о свойствах, молекулярной массе белков получали из базы данных *Uniprot* (<https://www.uniprot.org>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В образцах крови группы из 18 космонавтов было количественно охарактеризовано 125 различных белков. Среди них обнаруживался 61 протеин, чьи функции, согласно биоинформатическим ресурсам, были ассоциированы с процессами ангиогенеза и его регуляции. Программа *ANDVisio* позволила определить, что выделенные белки ангиогенеза являлись участниками 13 биологических процессов.

На рис. 1 представлена связь с ангиогенезом основных как достоверно изменяющихся, на первые послеполетные сутки, регуляторных белков, так и белков со стабильной концентрацией (по сравнению с таковой в предполетном периоде). На нем также отображены белок-белковые взаимодействия с процессами ангиогенеза как напрямую, так и через посредников; отмечен вклад белков в лимфогенез и его регуляцию.

Концентрации 19 протеинов крови изменились в образцах, собранных после посадки, по отношению к предполетным пробам. Белков, ассоциированных с процессами ангиогенеза, оказалось 8 (табл. 1). Таким образом, 54 белка — участника процессов регуляции ангиогенеза, формировали сети белок-белковых взаимодействий для

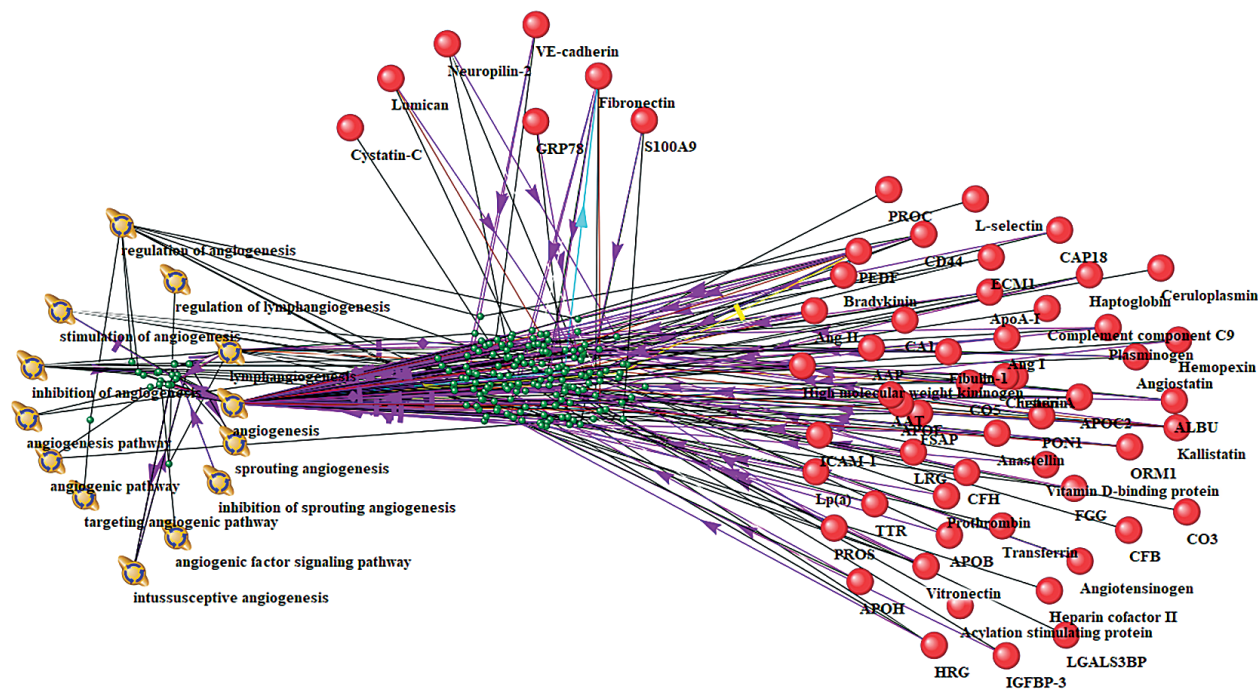


Рис. 1. Основные процессы ангиогенеза у космонавтов и регуляторные белки — участники этих процессов (программа *ANDVisio*).

осуществления этой функции в неизменной/стабильной концентрации.

Для придания выводам, формируемым на основе хода анализа, максимальной убедительности, на следующем этапе анализа мы ужесточили критерии выбора данных: 1) использовали динамику только белков с достоверно изменившимися концентрациями в крови (табл. 1); 2) анализировали молекулярные связи с процессами ангиогенеза — только напрямую, без белков-посредников (рис. 2).

Использование программы *ANDVisio* [7], осуществляющей построение ассоциативных сетей белок-белковых взаимодействий путем поиска взаимосвязей между молекулярно-генетическими объектами и процессами, позволило установить связь с процессами ангиогенеза всех белков, достоверно изменяющихся в процессе КП (рис. 2).

Таким образом, с процессом ангиогенеза в КП и после него напрямую оказалось связано 7 белков из целевой панели в 125 белков. Анализ основных

Таблица 1. Белки, ассоциированные с ангиогенезом, с достоверно различающимися концентрациями в крови между образцами фона, +1 и +7 сут после полета

Название белка	Средняя ± станд. отклонение, фмоль/мкл			<i>p-values</i>		
	<i>L</i> - 30	<i>R</i> + 1	<i>R</i> + 7	<i>L</i> - 30 vs <i>R</i> + 1	<i>R</i> + 1 vs <i>R</i> + 7	<i>L</i> - 30 vs <i>R</i> + 7
78кДа глюкозо-регулируемый белок	6.3±1.9	4.6±1.15	5.3±1.0	0.031	0.216	0.2
Кадгерин-5	16.2±3.0	14.2±2.82	15.7±3.8	0.044	0.193	0.635
Цистатин С	71.9±32.6	41.9±22.52	49±37.6	0.014	0.63	0.218
Фибронектин	121.8±36.5	100.9±21.7	110.9±18.5	0.044	0.145	0.267
Люмикан	510.3±90.3	446.9±74.3	528.2±66.5	0.028	0.001	0.503
Нейропилин-2	42.7±6.8	41.1±5.5	46.8±7.9	0.432	0.016	0.106
S100-A9	2.7±1.3	6.2±4.52	3.8±2.0	0.039	0.07	0.152

Примечание: жирным шрифтом отмечены достоверно различающиеся концентрации с *p-value* < 0.05.

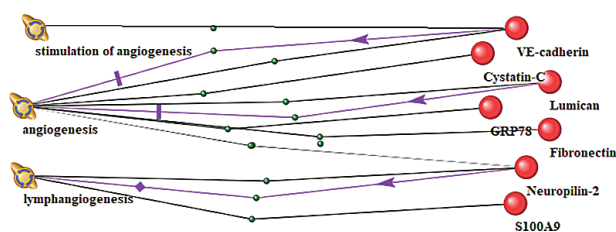


Рис. 2. Основные процессы ангиогенеза у космонавтов и основные регуляторные белки (использована программа *ANDVisio*).

характеристик, выполненный методом ручной аннотации с акцентом на тему исследования, показал следующее.

Растворимый E-кадгерин (*sE-cad*, *E-cadherin*). Известно, что парацеллюлярная проницаемость эндотелия сосудов зависит от открытия и закрытия межклеточных соединений, образованных эндотелиальными клетками. Один из типов доменов межклеточных соединений, так называемые адгезивные соединения (AJs), регулируют парацеллюлярную проницаемость через эндотелий и состоят из VE-кадгерина [VE-cadherin, кадгерин эндотелия сосудов (VE), CD144 (Cluster of Differentiation 144)], члена семейства кадгериновых рецепторов адгезии [8].

Растворимая форма E-кадгерина (МВ 80 кДа) является мощным индуктором ангиогенеза. Показано, что *sE-cad* в большом количестве выделяется в составе экзосом, гетеродимеризуется с VE-кадгерином на эндотелиальных клетках и обеспечивает последовательную активацию передачи сигналов β -катенина и NF κ B [9]. Поскольку кадгерин эндотелия сосудов (VE) является ключевым компонентом адгезивных соединений эндотелия (AJs), он играет важную роль в поддержании целостности сосудов.

Наши результаты количественного определения этого белка в крови космонавтов показали, что концентрация E-кадгерина снижается на 1-е сут после КП и повышается к 7-м послеполетным суткам, однако не достигает фоновых значений (см. табл. 1). Уменьшение поверхностного VE-кадгерина снижает эффективность адгезивных соединений клеток эндотелия, уменьшает стабильность и целостность монослоя и в результате — повышает проницаемость сосудов. В то же время разрушение целостности монослоя эндотелиальных клеток является условием для начала прорастания сосудов к зоне клеточной гипоксии [10]. Отмечено, что дефицит VE-кадгерина вызывает образование сосудистых дефектов, включая нарушение прорастания сосудов, ограниченную организацию ECs в большие зрелые сосуды и регресс сосудов [10].

По-видимому, снижение уровня E-кадгерина на 1-е сут после КП свидетельствует о дестабилизации

монослоя эндотелия микрососудов и потере ими барьерной функции. Кроме того, дефицит данного белка способен вызывать образование сосудистых дефектов, что должно расцениваться как неблагоприятный признак в реадaptационном периоде после КП.

Аналогичную динамику в послеполетном периоде показал и цистатин С, уровень которого снижается на 1-е сут после завершения КП и повышается к 7-м сут, но не достигает при этом фоновых значений (табл. 1). В регуляции процессов ангиогенеза понижение уровня цистатина С (CystC) угнетает клеточную инвазию и ангиогенное разрастание, стимулированное TGF- β [11].

Цистатин С (CystC) является антагонистом передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) в клетках. Показано, что CystC подавляет чувствительность эндотелиальных клеток к TGF- β , включая их способность регулировать экспрессию компонентов передачи сигналов как TGF- β , так и членов семейства ингибиторов дифференцировки, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (TIMP). Считают, что CystC выполняет двойные нейронно-сосудистые функции, способствуя выживанию клеток и ангиогенезу посредством регуляции уровня секретируемого VEGF [11, 12].

Обобщая вышеизложенное, можно предполагать, что CystC эффективен в предотвращении прогрессирования патологического ангиогенеза, стимулируемого сигнальной системой TGF- β , что является важным защитным механизмом при длительном пребывании в условиях повышенного радиационного фона и снижения напряжения магнитного поля на околоземной орбите. С другой стороны, CystC как эндогенный ингибитор цистеиновой протеазы играет нейропротекторную роль в ситуации риска развития нейродегенеративных заболеваний.

Фибронектин (FN) наряду с коллагеном, ламинином, протеогликаном является основным компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ). По литературным данным, пространственная ориентация FN неизменна в условиях микрогравитации [13]. Известно, что ВКМ обеспечивает правильный капиллярный морфогенез и поддержание сосудистого гомеостаза. Отмечают, что ВКМ также является компонентом механизма сосудистой механической чувствительности [14].

Роль фибронектина изучалась в экспериментальных условиях, моделирующих изменение вектора гравитации, на культуре эндотелиальных клеток. Были выявлены изменения в синтезе и секреции белков, участвующих в трехмерном формировании ВКМ. Показано, что мРНК и содержание белка хемоаттрактанта белка-1 (MCP-1) фибронектина и моноцитов было повышено наряду

с активацией секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), интерлейкинов (IL-6, IL-8, MCP-1, молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), молекул 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), липокалина. Эти результаты показывают, что изменение экспрессии факторов VEGF, NGAL, IL-6, IL-8, MCP-1, VCAM-1, ICAM-1 и фибронектина подвержено влиянию гравитации. В микрогравитации была отмечена корреляция изменений цитоскелета с модификацией транскрипции. *A. Dittrich et al.* заключают, что взаимодействие ВКМ, процессов клеточной адгезии и связь с цитоскелетом являются основой гравиточувствительности клеток эндотелия [15].

На 1-е сут после КП нами отмечено снижение уровня фибронектина с повышением к 7-м сут, не достигающим фоновых значений. Одна из гипотез, объясняющих эти результаты, связана с тем, что клетки могут получать информацию о векторе гравитации и его присутствии через опосредованную интегрином клеточно-матриксную адгезию, которая соединяет цитоскелет с ВКМ. Понижение уровня фибронектина угнетает эндотелиальные клетки, подавляет переход из состояния покоя в активное, уменьшает миграцию и пролиферацию [16].

Понимание свойств и функций ВКМ, клеточной адгезии и связи с цитоскелетом ЭК открывает новые перспективы для контроля физиологического и патологического ангиогенеза и сосудистого гомеостаза при длительном воздействии микрогравитации, радиационного фона, других факторов КП. Учитывая, что фибронектин и кадгерин оказывают вклад в пространственную организацию матрикса и поддерживают направления роста новообразованных сосудов, чрезвычайно важна их роль в реализации гравитационно-зависимых стимулов направления роста сосудов и плотности расположения новообразованных сосудов в ходе длительных КП и после приземления.

Кроме того, показано, что небольшой фрагмент белка, происходящий из С-концевой части первого модуля фибронектина III типа (FNIII) — анастеллин (AN), который инициирует полимеризацию FN плазмы *in vitro*, что приводит к образованию “суперфибронектина”, который по структуре напоминает фибриллы FN, полученные из ВКМ. AN также ингибирует клеточную пролиферацию, обладает антиангиогенными свойствами [17, 18]. Также этот пептид модулирует структуру FN, включенного в ВКМ, и влияет на поведение клеток [19]. В фибробластах AN активирует передачу сигналов митоген-активируемой протеинкиназы p38 (МАРК) с последующим воздействием на организацию цитоскелета и активацию клеточного цикла [19]. Анастеллин также модулирует передачу сигналов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в эндотелиальных клетках и ингибирует передачу

сигналов лизофосфолипидов через Ras/ERK [20]. Кроме того, AN стимулирует высвобождение воспалительных цитокинов из фибробластов и мононуклеаров посредством активации NF- κ B-зависимых путей [21].

Отмечают, что снижение уровня фибронектина в крови, как эндогенного ингибитора ангиогенеза, проявляет свои эффекты, модулируя отдельные этапы ангиогенного пути наряду с другими ингибиторами, источником которых служит внеклеточный матрикс [20, 21].

Люмикан, член семейства SLRP, напрямую взаимодействует с каталитическим доменом ММП-14 и ингибирует его активность. Установлено, что небольшие, богатые лейцином протеоглики (SLRP) являются важными регуляторами сборки внеклеточного матрикса и передачи клеточных сигналов. Известно, что SLRP способны связываться с различными типами коллагена (по крайней мере, I, II, V и VI), тем самым регулируя кинетику, сборку и пространственную организацию фибрилл в коже, сухожилиях и роговице, клиническими проявлениями недостаточности которых являются дряблость кожи и помутнение роговицы [22, 23].

Однако биологические функции люмикана выходят далеко за рамки взаимодействия с коллагенами. Он связывается с различными цитокинами, включая трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), с сигнальными рецепторами, такими как Toll-подобные рецепторы, рецептор инсулиноподобного фактора роста, рецептор эпидермального фактора роста, белок, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности, интегрин $\alpha\beta 1$, тем самым действуя как прямой триггер передачи сигнала. Эти взаимодействия приводят к модуляции клеточного роста, пролиферации, дифференцировке, контролю выживания, адгезии и миграции в физиологических и патологических условиях [24].

Показано снижение уровня люмикана на 1-е сут после КП с повышением выше фоновых значений к 7-м сут (табл. 1). Таким образом, на 1 сут люмикан стимулирует ангиогенез, инвазию эндотелиальных клеток, ангиогенное разрастание и образование сосудов, а на 7-е сут, напротив, проявляет ангиостатические свойства и ингибирует ранее перечисленные биологические процессы ангиогенеза. Способность к подобным эффектам подтверждают работы *L. Schaefer, R.V. Iozzo* [24] и *J. Niewiarowska et al.* [25].

Еще одним реактантом КП, чьи функции оказались связанными с процессами ангиогенеза, был S100A9 (кальций- и цинксвязывающий белок), экспрессирующийся в миелоидных клетках (нейтрофилах). По нашим данным, уровень S100A9 повышался на 1-е сут после КП со снижением к

7-м сут, однако не достигающим фонового уровня (табл. 1).

Внеклеточные его функции включают провоспалительную активацию, рекрутирование лейкоцитов, стимуляцию продукции цитокинов и хемокинов, а также регуляцию лейкоцитарной адгезии, миграцию, в том числе трансэндотелиальную миграцию. Он стимулирует клетки — участники врожденного иммунитета, посредством связывания с рецепторами, такими, как Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) и AGER. Отмечено, что оба этих рецептора модулируют провоспалительные реакции в сосудах и играют важную роль в патогенезе атеросклероза [26]. Связывание с TLR4 и AGER активирует сигнальные пути MAP-киназы и NF-каппа-B, приводящие к амплификации провоспалительного каскада и секреции IL-6. Считается, что повышенный уровень гетеродимера S100A8/9 в плазме является предиктором риска развития впервые выявляемых сердечно-сосудистых заболеваний и их рецидивов [27]. Увеличение уровня S100A8/9 в крови служит сигналом повреждения эндотелиальных клеток сосудистого монослоя [28] и индуцирования провоспалительных реакций в эндотелиальных клетках [29].

Значительное повышение уровня миелоидного белка S100A9 в плазме крови космонавтов на 1-е сут после приземления, вероятно, может являться проявлением повреждения эндотелиального слоя сосудов и активации провоспалительных реакций. Участие этого белка в процессах лимфангиогенеза указывает на значимый вклад лимфатической системы в состояние циркуляции на первые сутки после завершения КП.

Другим белком крови, чья концентрация достоверно изменялась после окончания КП, явился нейропиплин-2. Нейропиплины (NRPs) — многофункциональное семейство корецепторов клеточной поверхности, эти белки экспрессируются эндотелиальными, иммунными и гладкомышечными клетками сосудов и являются регуляторами многочисленных сигнальных путей в сосудистой сети [30].

NRP2 является трансмембранным корецептором, лишенным киназной активности [31]. NRPs взаимодействуют с широким спектром трансмембранных рецепторов и, следовательно, модулируют многочисленные сигнальные пути [31], включая те, которые активируются эпидермальным фактором роста (EGF) [32], фактором роста фибробластов (FGF) [33], фактором роста гепатоцитов (HGF) [34], инсулиноподобным фактором роста (IGF) [35], тромбоцитарным фактором роста (PDGF) [36] и бета-трансформирующим фактором роста (TGFβ) [37]. В результате NRPs опосредуют множественные клеточные процессы, а нарушение регуляции их активности связано с развитием

нескольких патологических состояний [31, 38]. Отмечают, что преимущественно NRP2 взаимодействует с VEGF-C, чтобы регулировать лимфангиогенез [39]. NRP2 индуцируется фактором некроза опухоли альфа (TNFα) и интерлейкином-1 бета (IL-1β), которые вызывают провоспалительный ответ [40].

По нашим данным, на 1-е сут после КП выявлялось снижение среднегруппового уровня нейропиплина-2 в крови космонавтов, с повышением к 7-м сут выше фоновых значений. Возможно, эти изменения связаны с повышением риска развития окклюзионных поражений сосудов, стимуляции неоваскуляризации и лимфангиогенеза.

Наконец, еще одним белком крови, чья концентрация достоверно изменялась после окончания КП в образцах группы космонавтов, был GRP78. Глюкозо-регулируемый белок 78 (GRP78) [или белок, связывающий тяжелую цепь иммуноглобулина (BiP)], является членом семейства белков теплового шока 70 (HSP70), присутствующий на мембране эндоплазматического ретикулума, где он участвует в коррективке укладки (сворачивания) и сборки белков. GRP78 может перемещаться на поверхность клетки, где его функции обеспечиваются взаимодействием с большим числом лигандов или других белков, в качестве многофункционального рецептора. Отмечают, что CS-GRP78 (GRP78 на клеточной поверхности) играет важную роль в таких процессах, как передача сигналов, пролиферация, миграция, инвазия, апоптоз, провоспалительная стимуляция и иммунитет. Присутствие GRP78 на поверхности клетки стимулирует секрецию аутоантител. При этом антитела к N-концу белка вызывают пролиферацию клеток, в то время как антитела, связывающиеся с C-концом, вызывают индукцию клеточного апоптоза [41].

По нашим данным, на 1-е сут после КП отмечалось понижение уровня GRP78 в крови космонавтов, с повышением, не достигающим фоновых значений, к 7-м сут. Установленная динамика может свидетельствовать об изменении процессов клеточной передачи сигналов, пролиферации, миграции, инвазии, апоптоза, реализации процессов воспаления и иммунных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные об особенностях изменения белкового состава крови, под действием условий КП и после его окончания, выявили важные связи между достоверно изменяющимися белками и процессами ангиогенеза. Имеющиеся особенности в списках достоверно изменяющихся белков объясняются влиянием комплекса экстремальных факторов КП продолжительностью до 169 сут, а также влиянием перегрузок этапа приземления. *C. De Cesari et al.* [42], исследуя

эндотелиальные клетки микрососудов кожных капилляров человека, показали, что регуляция генов, способствующих активации эндотелия и ангиогенеза, выработке оксида азота (NO), фиксируется уже после 15 мин воздействия перегрузок в 4 g. В этом исследовании повышающей регуляции подвергались гены: Fas-лиганда, FASLG (трансмембранного белка типа II, экспрессируемого на цитотоксических Т-лимфоцитах и естественных клетках-киллерах (NK). При предъявлении перегрузки в 20 g дополнительно активировалась транскрипция генов эндоглина, MMP-1 (матриксной металлопептидазы-1), PLAT (тканевого активатора плазминогена), PROCR (рецептора белка C), SERPINE1 (белка — члена семейства Serpin E1), TEK (тирозинкиназы рецептора TEK), TFPI — ингибитора сериновой протеазы типа Кунитца, который регулирует зависимый от тканевого фактора (TF) путь свертывания крови АСТВ — бета-актина, GAPDH — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, NOS3 — синтазы оксида азота 3. Влияние перегрузок на модификацию, осуществляемую на различном уровне, а также функций эндотелия показано и в работах [43–45].

Кроме того, отмечено, что не только микрогравитация *per se*, но также радиация оказывает значимое влияние на эндотелиальные клетки — основные клеточные участники ангиогенеза [46]. Транскриптомика выявила противоположные эффекты микрогравитации и космической радиации для определенных молекулярных путей: радиация, в отличие от микрогравитации, стимулировала механизмы эндотелиальной активации, такие как гипоксия-зависимые и провоспалительные, а также репарацию ДНК и апоптоз, ингибируя путь аутофагии, но способствуя формированию старческого фенотипа. Напротив, микрогравитация, в отличие от космической радиации, активировала пути метаболизма и пролиферативный фенотип.

Эти данные показывают, что устранение гравитации (микрогравитация), космическая радиация и перегрузки завершающего этапа полета могут влиять на ангиогенез и по отдельности, и сочетанно, что проявляется изменениями протеомной композиции крови на 1-е сут после завершения длительных КП.

Результаты формируют представление об особенностях протеомной регуляции ангиогенеза в экстремальных условиях КП, указывают на необходимость продолжения исследований применительно к оценкам риска патологического ангиогенеза и эффективности профилактических мероприятий. Исследование механизмов регуляции ангиогенеза в условиях КП методами протеомики способствует оценке адаптационных возможностей на протяжении продолжительного воздействия комплекса экстремальных факторов моделируемого или реального КП и прогнозированию возможных

изменений в раннем (на 1-е сут) и отдаленном периоде после окончания периода жизнедеятельности человека в экстремальных условиях.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках базовой тематики FMFR-2024-0032.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Комитетом по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва) (отдел физиологии Российского комитета по биоэтике НЕСКО) и международной многосторонней комиссией по экспертизе научных исследований с участием человека (*Human Research Multilateral Review Board*), протокол № 235 от 08.12.2008 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ларина И.М., Буравкова Л.Б., Григорьев А.И. Кислород-зависимые адаптационные процессы в организме человека в обычных условиях жизнедеятельности и космическом полете // *Авиакосм. экол. мед.* 2021. Т. 55. № 1. С. 5
2. Котовский Е.Ф., Шимкевич Л.Л. Функциональная морфология при экстремальных воздействиях. М.: Наука, 1971. С. 144.
3. Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Труханов К.А. и др. Исследование влияния гипомангнитных условий на эмбриогенез японского перепела // *Авиакосм. экол. мед.* 2013. Т. 47. № 4. С. 45.
4. Buravkova L.B., Rudimov E.G., Andreeva E.R., Grigoriev A.I. The ICAM-1 expression level determines the susceptibility of human endothelial cells to simulated microgravity // *J. Cell. Biochem.* 2018. V. 119. № 3. P. 2875.
5. Kuzyk M.A., Parker C.E., Domanski D., Borchers C.H. Development of MRM-based assays for the absolute quantitation of plasma proteins // *Methods Mol. Biol.* 2013. V. 1023. P. 53.
6. Larina I.M., Percy A.J., Yang J. et al. Protein expression changes caused by spaceflight as measured for 18 Russian cosmonauts // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 8142.
7. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V. et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology // *BMC Syst. Biol.* 2015. V. 9. № 2. P. S2.

8. *Rho S.S., Ando K., Fukuhara S.* Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions // *J. Nippon Med. Sch.* 2017. V. 84. № 4. P. 148.
9. *Tang M.K.S., Yue P.Y.K., Ip P.P. et al.* Soluble E-cadherin promotes tumor angiogenesis and localizes to exosome surface // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 2270.
10. *Yamamoto K., Takagi Y., Ando K., Fukuhara S.* Rap1 small GTPase regulates vascular endothelial-cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions and vascular permeability // *Biol. Pharm. Bull.* 2021. V. 44. № 10. P. 1371.
11. *Zou J., Chen Z., Wei X. et al.* Cystatin C as a potential therapeutic mediator against Parkinson's disease via VEGF-induced angiogenesis and enhanced neuronal autophagy in neurovascular units // *Cell Death Dis.* 2017. V. 8. № 6. P. e2854.
12. *Li Z., Wang S., Huo X. et al.* Cystatin C expression is promoted by VEGFA blocking, with inhibitory effects on endothelial cell angiogenic functions including proliferation, migration, and chorioallantoic membrane angiogenesis // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. V. 7. № 21. P. e009167.
13. *Grimm D., Grosse J., Wehland M. et al.* The impact of microgravity on bone in humans // *Bone.* 2016. V. 87. P. 44.
14. *Marchand M., Monnot C., Muller L., Germain S.* Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019. V. 89. P. 147.
15. *Dittrich A., Grimm D., Sahana J. et al.* Key proteins involved in spheroid formation and angiogenesis in endothelial cells after long-term exposure to simulated microgravity // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. V. 45. № 2. P. 429.
16. *Zou L., Cao S., Kang N. et al.* Fibronectin induces endothelial cell migration through $\beta 1$ integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines 653/654 and 766 // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 10. P. 7190.
17. *Ambesi A., Klein R.M., Pumiglia K.M., McKeown-Longo P.J.* Anastellin, a fragment of the first type III repeat of fibronectin, inhibits extracellular signal-regulated kinase and causes G(1) arrest in human microvessel endothelial cells // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 1. P. 148.
18. *Yi M., Ruoslahti E.* A fibronectin fragment inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001. V. 98. № 2. P. 620.
19. *Klein R.M., Zheng M., Ambesi A. et al.* Stimulation of extracellular matrix remodeling by the first type III repeat in fibronectin // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. Pt. 22. P. 4663.
20. *Ambesi A., McKeown-Longo P.J.* Anastellin, the angiostatic fibronectin peptide, is a selective inhibitor of lysophospholipid signaling // *Mol. Cancer Res.* 2009. V. 7. № 2. P. 255.
21. *Valenty L.M., Longo C.M., Horzempa C. et al.* TLR4 ligands selectively synergize to induce expression of IL-8 // *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2017. V. 6. № 10. P. 309.
22. *Chakravarti S., Magnuson T., Lass J.H. et al.* Lumican regulates collagen fibril assembly: skin fragility and corneal opacity in the absence of lumican // *J. Cell Biol.* 1998. V. 141. № 5. P. 1277.
23. *Kalamajski S., Oldberg A.* Homologous sequence in lumican and fibromodulin leucine-rich repeat 5–7 competes for collagen binding // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 1. P. 534.
24. *Schaefer L., Iozzo R.V.* Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 31. P. 21305.
25. *Niewiarowska J., Brézillon S., Sacewicz-Hofman I. et al.* Lumican inhibits angiogenesis by interfering with $\alpha 2 \beta 1$ receptor activity and downregulating MMP-14 expression // *Thromb. Res.* 2011. V. 128. № 5. P. 452.
26. *Srikrishna G., Nayak J., Weigle B. et al.* Carboxylated N-glycans on RAGE promote S100A12 binding and signaling // *J. Cell. Biochem.* 2010. V. 110. № 3. P. 645.
27. *Lukas A., Neidhart M., Hersberger M. et al.* Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. № 8. P. 941.
28. *Geczy C.L., Chung Y.M., Hiroshima Y.* Calgranulins may contribute vascular protection in atherosclerosis // *Circ. J.* 2014. V. 78. № 2. P. 271.
29. *Viemann D., Strey A., Janning A. et al.* Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells // *Blood.* 2005. V. 105. № 7. P. 2955.
30. *Harman J.L., Sayers J., Chapman C., Pellet-Many C.* Emerging roles for neuropilin-2 in cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 14. P. 5154.
31. *Kofler N., Simons M.* The expanding role of neuropilin: regulation of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signaling in the vasculature // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. V. 23. № 3. P. 260.
32. *Rizzolio S., Rabinowicz N., Rainero E. et al.* Neuropilin-1-dependent regulation of EGF-receptor signaling // *Cancer Res.* 2012. V. 72. № 22. P. 5801.
33. *West D.C., Rees C.G., Duchesne L. et al.* Interactions of multiple heparin binding growth factors with neuropilin-1 and potentiation of the activity of fibroblast growth factor-2 // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 14. P. 13457.
34. *Hu B., Guo P., Bar-Joseph I. et al.* Neuropilin-1 promotes human glioma progression through

potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway // *Oncogene*. 2007. V. 26. № 38. P. 5577.

35. Jia T., Choi J., Ciccione J. et al. Heteromultivalent targeting of integrin $\alpha_v\beta_3$ and neuropilin 1 promotes cell survival via the activation of the IGF-1/insulin receptors // *Biomaterials*. 2018. V. 155. P. 64.
36. Muhl L., Folestad E.B., Gladh H. et al. Neuropilin 1 binds PDGF-D and is a co-receptor in PDGF-D-PDGFR β signaling // *J. Cell Sci.* 2017. V. 130. № 8. P. 1365.
37. Grandclement C., Pallandre J.R., Valmary Degano S. et al. Neuropilin-2 expression promotes TGF- β_1 -mediated epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *PLoS One*. 2011. V. 6. № 7. P. e20444.
38. Xie X., Urabe G., Marcho L. et al. Smad3 regulates neuropilin 2 transcription by binding to its 5' untranslated region // *J. Am. Heart Assoc.* 2020. V. 9. № 8. P. e015487.
39. Peng K., Bai Y., Zhu Q. et al. Targeting VEGF-neuropilin interactions: a promising antitumor strategy // *Drug Discov. Today*. 2019. V. 24. № 2. P. 656.
40. Alexander M.R., Murgai M., Moehle C.W., Owens G.K. Interleukin-1 β modulates smooth muscle cell phenotype to a distinct inflammatory state relative to PDGF-DD via NF- κ B-dependent mechanisms // *Physiol. Genomics*. 2012. V. 44. № 7. P. 417.
41. Gopal U., Pizzo S.V. The endoplasmic reticulum chaperone GRP78 also functions as a cell surface signaling receptor / Cell Surface GRP78, a New Paradigm in Signal Transduction Biology. Elsevier, 2018. P. 9.
42. De Cesari C., Barravecchia I., Pyankova O.V. et al. Hypergravity activates a pro-angiogenic homeostatic response by human capillary endothelial cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 7. P. 2354.
43. Maier J.A., Cialdai F., Monici M., Morbidelli L. The impact of microgravity and hypergravity on endothelial cells // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 434803.
44. Costa-Almeida R., Carvalho D.T., Ferreira M.J. et al. Effects of hypergravity on the angiogenic potential of endothelial cells // *J. R. Soc. Interface*. 2016. V. 13. № 124. P. 20160688.
45. Villar C.C., Zhao X.R., Livi C.B., Cochran D.L. Effect of living cellular sheets on the angiogenic potential of human microvascular endothelial cells // *J. Periodontol.* 2015. V. 86. № 5. P. 703.
46. Barravecchia I., De Cesari C., Forcato M. et al. Microgravity and space radiation inhibit autophagy in human capillary endothelial cells, through either opposite or synergistic effects on specific molecular pathways // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. V. 79. № 1. P. 28.

REFERENCES

1. Larina I.M., Buravkova L.B., Grigoriev A.I. [Oxygen-dependent adaptation processes in the human organism in usual living conditions and during space flight] // *Aviakosm. Ecol. Med.* 2021. V. 55. № 1. P. 5.
2. Kotovsky E.F., Shimkevich L.L. [Functional morphology under extreme influences]. M.: Nauka, 1971. P. 144.
3. Guryeva T.S., Dadasheva O.A., Trukhanov K.A. et al. [Study of the influence of hypomagnetic conditions on the embryogenesis of Japanese quail] // *Aviakosm. Ecol. Med.* 2013. V. 47. № 4. P. 45.
4. Buravkova L.B., Rudimov E.G., Andreeva E.R., Grigoriev A.I. The ICAM-1 expression level determines the susceptibility of human endothelial cells to simulated microgravity // *J. Cell. Biochem.* 2018. V. 119. № 3. P. 2875.
5. Kuzyk M.A., Parker C.E., Domanski D., Borchers C.H. Development of MRM-based assays for the absolute quantitation of plasma proteins // *Methods Mol. Biol.* 2013. V. 1023. P. 53.
6. Larina I.M., Percy A.J., Yang J. et al. Protein expression changes caused by spaceflight as measured for 18 Russian cosmonauts // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 8142.
7. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V. et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology // *BMC Syst. Biol.* 2015. V. 9. № 2. P. S2.
8. Rho S.S., Ando K., Fukuhara S. Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions // *J. Nippon Med. Sch.* 2017. V. 84. № 4. P. 148.
9. Tang M.K.S., Yue P.Y.K., Ip P.P. et al. Soluble E-cadherin promotes tumor angiogenesis and localizes to exosome surface // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 2270.
10. Yamamoto K., Takagi Y., Ando K., Fukuhara S. Rap1 small GTPase regulates vascular endothelial-cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions and vascular permeability // *Biol. Pharm. Bull.* 2021. V. 44. № 10. P. 1371.
11. Zou J., Chen Z., Wei X. et al. Cystatin C as a potential therapeutic mediator against Parkinson's disease via VEGF-induced angiogenesis and enhanced neuronal autophagy in neurovascular units // *Cell Death Dis.* 2017. V. 8. № 6. P. e2854.
12. Li Z., Wang S., Huo X. et al. Cystatin C expression is promoted by VEGFA blocking, with inhibitory effects on endothelial cell angiogenic functions including proliferation, migration, and chorioallantoic membrane angiogenesis // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. V. 7. № 21. P. e009167.
13. Grimm D., Grosse J., Wehland M. et al. The impact of microgravity on bone in humans // *Bone*. 2016. V. 87. P. 44.

14. *Marchand M., Monnot C., Muller L., Germain S.* Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019. V. 89. P. 147.
15. *Dittrich A., Grimm D., Sahana J. et al.* Key proteins involved in spheroid formation and angiogenesis in endothelial cells after long-term exposure to simulated microgravity // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. V. 45. № 2. P. 429.
16. *Zou L., Cao S., Kang N. et al.* Fibronectin induces endothelial cell migration through $\beta 1$ integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines 653/654 and 766 // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 10. P. 7190.
17. *Ambesi A., Klein R.M., Pumiglia K.M., McKeown-Longo P.J.* Anastellin, a fragment of the first type III repeat of fibronectin, inhibits extracellular signal-regulated kinase and causes G(1) arrest in human microvessel endothelial cells // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 1. P. 148.
18. *Yi M., Ruoslahti E.* A fibronectin fragment inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001. V. 98. № 2. P. 620.
19. *Klein R.M., Zheng M., Ambesi A. et al.* Stimulation of extracellular matrix remodeling by the first type III repeat in fibronectin // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. Pt. 22. P. 4663.
20. *Ambesi A., McKeown-Longo P.J.* Anastellin, the angiostatic fibronectin peptide, is a selective inhibitor of lysophospholipid signaling // *Mol. Cancer Res.* 2009. V. 7. № 2. P. 255.
21. *Valenty L.M., Longo C.M., Horzempa C. et al.* TLR4 ligands selectively synergize to induce expression of IL-8 // *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2017. V. 6. № 10. P. 309.
22. *Chakravarti S., Magnuson T., Lass J.H. et al.* Lumican regulates collagen fibril assembly: skin fragility and corneal opacity in the absence of lumican // *J. Cell Biol.* 1998. V. 141. № 5. P. 1277.
23. *Kalamajski S., Oldberg A.* Homologous sequence in lumican and fibromodulin leucine-rich repeat 5–7 competes for collagen binding // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 1. P. 534.
24. *Schaefer L., Iozzo R.V.* Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 31. P. 21305.
25. *Niewiarowska J., Brézillon S., Sacewicz-Hofman I. et al.* Lumican inhibits angiogenesis by interfering with $\alpha 2\beta 1$ receptor activity and downregulating MMP-14 expression // *Thromb. Res.* 2011. V. 128. № 5. P. 452.
26. *Srikrishna G., Nayak J., Weigle B. et al.* Carboxylated N-glycans on RAGE promote S100A12 binding and signaling // *J. Cell. Biochem.* 2010. V. 110. № 3. P. 645.
27. *Lukas A., Neidhart M., Hersberger M. et al.* Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. № 8. P. 941.
28. *Geczy C.L., Chung Y.M., Hiroshima Y.* Calgranulins may contribute vascular protection in atherogenesis // *Circ. J.* 2014. V. 78. № 2. P. 271.
29. *Viemann D., Strey A., Janning A. et al.* Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells // *Blood.* 2005. V. 105. № 7. P. 2955.
30. *Harman J.L., Sayers J., Chapman C., Pellet-Many C.* Emerging roles for neuropilin-2 in cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 14. P. 5154.
31. *Kofler N., Simons M.* The expanding role of neuropilin: regulation of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signaling in the vasculature // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. V. 23. № 3. P. 260.
32. *Rizzolio S., Rabinowicz N., Rainero E. et al.* Neuropilin-1-dependent regulation of EGF-receptor signaling // *Cancer Res.* 2012. V. 72. № 22. P. 5801.
33. *West D.C., Rees C.G., Duchesne L. et al.* Interactions of multiple heparin binding growth factors with neuropilin-1 and potentiation of the activity of fibroblast growth factor-2 // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 14. P. 13457.
34. *Hu B., Guo P., Bar-Joseph I. et al.* Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway // *Oncogene.* 2007. V. 26. № 38. P. 5577.
35. *Jia T., Choi J., Ciccione J. et al.* Heteromultivalent targeting of integrin $\alpha_v\beta_3$ and neuropilin 1 promotes cell survival via the activation of the IGF-1/insulin receptors // *Biomaterials.* 2018. V. 155. P. 64.
36. *Muhl L., Folestad E.B., Gladh H. et al.* Neuropilin 1 binds PDGF-D and is a co-receptor in PDGF-D-PDGFR β signaling // *J. Cell Sci.* 2017. V. 130. № 8. P. 1365.
37. *Grandclement C., Pallandre J.R., Valmary Degano S. et al.* Neuropilin-2 expression promotes TGF- β_1 -mediated epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *PLoS One.* 2011. V. 6. № 7. P. e20444.
38. *Xie X., Urabe G., Marcho L. et al.* Smad3 regulates neuropilin 2 transcription by binding to its 5' untranslated region // *J. Am. Heart Assoc.* 2020. V. 9. № 8. P. e015487.
39. *Peng K., Bai Y., Zhu Q. et al.* Targeting VEGF-neuropilin interactions: a promising antitumor strategy // *Drug Discov. Today.* 2019. V. 24. № 2. P. 656.
40. *Alexander M.R., Murgai M., Moehle C.W., Owens G.K.* Interleukin-1 β modulates smooth muscle cell phenotype to a distinct inflammatory state relative

- to PDGF-DD via NF- κ B-dependent mechanisms // *Physiol. Genomics*. 2012. V. 44. № 7. P. 417.
41. Gopal U., Pizzo S.V. The endoplasmic reticulum chaperone GRP78 also functions as a cell surface signaling receptor / *Cell Surface GRP78, a New Paradigm in Signal Transduction Biology*. Elsevier, 2018. P. 9.
42. De Cesari C., Barravecchia I., Pyankova O.V. et al. Hypergravity activates a pro-angiogenic homeostatic response by human capillary endothelial cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 7. P. 2354.
43. Maier J.A., Cialdai F., Monici M., Morbidelli L. The impact of microgravity and hypergravity on endothelial cells // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 434803.
44. Costa-Almeida R., Carvalho D.T., Ferreira M.J. et al. Effects of hypergravity on the angiogenic potential of endothelial cells // *J. R. Soc. Interface*. 2016. V. 13. № 124. P. 20160688.
45. Villar C.C., Zhao X.R., Livi C.B., Cochran D.L. Effect of living cellular sheets on the angiogenic potential of human microvascular endothelial cells // *J. Periodontol.* 2015. V. 86. № 5. P. 703.
46. Barravecchia I., De Cesari C., Forcato M. et al. Microgravity and space radiation inhibit autophagy in human capillary endothelial cells, through either opposite or synergistic effects on specific molecular pathways // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. V. 79. № 1. P. 28.

Blood Proteome Study to Assess the Regulation of Angiogenesis in Cosmonauts After the End of the Flight

I. N. Goncharov*, L. H. Pastushkova, A. G. Goncharova, D. N. Kashirina**, I. M. Larina

Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia

*E-mail: igorgoncharov@gmail.com

**E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

A study of blood samples of 18 cosmonauts who had long flights as members of Russian crews of the International Space Station was performed using the method of quantitative proteomics based on mass spectrometry. The study was focused on elucidation of possible connection of proteome changes under the influence of space flight (SF) factors with the processes of angiogenesis. The analysis was performed with a targeted panel of 125 labeled $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ peptides using chromatography-mass spectrometry with multiple reaction monitoring (LC/MRM-MS). A total of 125 different proteins were quantitatively characterized. Among them, a group of 61 proteins involved in the processes of angiogenesis and its regulation was found. Bioinformatic methods showed that the isolated angiogenesis proteins were participants of 13 biological processes, including lymphangiogenesis. Significant changes of protein level in blood after landing, in relation to preflight samples, were observed in 7 cases. The results have shown that the elimination of gravity (microgravity), space radiation and overloads of the final stage of flight have a combined effect on the processes of angiogenesis, which is manifested by changes in proteomic composition on 1 day after the completion of long-term CP.

Keywords: angiogenesis, biological processes, proteins, space flight, landing, peculiarities of blood plasma proteome.

УДК 796.012

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАКТАТНОГО АНАЭРОБНОГО ПОРОГА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧЕЛНОЧНОГО БЕГОВОГО ТЕСТА

© 2024 г. Е. М. Калинин^{1, 2, *}, В. А. Кузьмичёв^{1, **}

¹Российский футбольный союз, Москва, Россия

²Российский университет спорта “ГЦОЛИФК” Москва, Россия

*E-mail: emkalinin@gmail.com

**E-mail: kuzvas88@mail.ru

Поступила в редакцию 18.04.2024 г.

После доработки 08.05.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Целью исследования является определение лактатного анаэробного порога (LT_2) футболистов высокой квалификации при выполнении субмаксимального прерывистого интервального челночного теста со ступенчато повышающейся скоростью. В проведенном исследовании приняли участие 126 футболистов высокой квалификации. Во время выполнения теста и в период восстановления выполнялась непрерывная регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости бега и концентрации лактата. Для оценки LT_2 применялся метод фиксированной оценки лактата (La 4 ммоль/л) и метод $Dmod$ (LT_2 $Dmod$). Было выявлено, что между ЧСС и скоростью бега на уровне La 4 ммоль/л и LT_2 $Dmod$ имеется корреляция. Игроки, достигшие более высокой скорости на LT_2 $Dmod$ (м/с), имеют более низкие показатели концентрации лактата на 2-й мин восстановления. Для игроков, у которых концентрация лактата на 2-й мин восстановления была ниже, характерна более низкая величина ЧСС на первой минуте восстановления. У игроков, у которых ЧСС на 1-й мин восстановления выше, отмечается более высокая ЧСС на уровне LT_2 $Dmod$. Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, подтверждают возможность использования неопределенных челночных беговых тестов для определения анаэробного порога спортсменов.

Ключевые слова: футбол, лактат, анаэробный порог, работоспособность, челночный бег.

DOI: 10.31857/S0131164624050083, **EDN:** AODIEQ

Футбол представляет собой игровой вид спорта, где средне- и высокоинтенсивные действия на поле, такие как спринт, прыжки, ускорения, торможения, чередуются с низкоинтенсивными: трусцой, ходьбой, стоянием на месте [1]. В связи с этим очень важно между этими кратковременными активными действиями быстро восстанавливаться. Поэтому аэробная подготовленность футболистов является одной из ключевых сторон функциональной подготовки [2, 3], за счет которой можно повысить качество, интенсивность игровых действий [4].

Для определения аэробной подготовленности спортсменов, в том числе футболистов, принято проводить тестирование (которое продолжается до отказа) на беговой дорожке или велоэргометре со ступенчато повышающейся нагрузкой, осуществляя измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерением лактата в крови и/

или газоанализом [5]. Для игровых видов спорта, в том числе для футбола, более специфичными считаются челночные тесты, поскольку они характеризуются изменением скорости в виде ускорений, торможений, смены направления движения, т. е. отражают кинематические характеристики двигательной деятельности, свойственной игровым видам спорта [6]. Они обычно проводятся до отказа, как и тесты в лаборатории. В качестве критерия аэробной подготовленности футболистов в тестах до отказа выступает скорость бега в конце и максимальное потребление кислорода (МПК или VO_{2max}) [7–9]. Однако во многих исследованиях показано, что именно анаэробный порог является наиболее информативным показателем аэробной подготовленности (LT_2) [3, 10], а периодическое выполнение максимальной тестовой нагрузки до отказа для футболистов неприемлемо, т. к. требует большой затраты сил и может противоречить задачам

текущего этапа спортивной подготовки [11]. При этом использование субмаксимальных челночных тестов вполне допустимо, если позволит измерять характеристики анаэробного порога как ведущего показателя аэробной производительности [12, 13]. В доступной литературе нет публикаций по определению LT_2 у футболистов в субмаксимальных челночных тестах.

Целью настоящего исследования было определение LT_2 футболистов высокой квалификации при выполнении субмаксимального прерывистого интервального челночного теста со ступенчато повышающейся скоростью.

МЕТОДИКА

Организация исследования заключалась в выполнении субмаксимального прерывистого челночного теста *interval shuttle run test (ISRT)* [14].

Методика проведения теста ISRT. Тест проводили на футбольном поле перед началом тренировочного занятия без предварительной разминки. До начала тренировочного занятия тренер команды должен был подготовить место для проведения теста: измерить длину дистанции, равную 20 м, расставить фишки или конусы по ширине линии старта с целью обозначения коридора для каждого игрока, а также на противоположной стороне.

Тест выполняется в бутсах. По готовности игроки выстраиваются в линию, далее тренер объясняет задание, включает специальный звуковой сигнал — “Бип”, который срабатывает по принципу таймера, обозначающего “старт”, смену направления движения — разворот, остановку, т. е. задает необходимую скорость движения. Каждая ступень состоит из разного числа повторов пробегаемых 20-метровых отрезков: от 4 до 6 повторов, что обусловлено сохранением продолжительности ступени нагрузки при возрастающей скорости во время выполнения теста. При завершении ступени, за 5 с подается голосовой сигнал, завершающийся сигналом “Бип”, после которого игроки должны остановиться на 15 с. В интервале отдыха 15 с игроки неподвижно стоят и не разговаривают. После каждой четной ступени происходит повышение скорости бега, которая задается звуковым сигналом “Бип” (табл. 1). Время между сигналом

“Бип” сокращается после каждой четной ступени. Задача игроков — не опережать и не отставать от звукового сигнала “Бип”. Тест состоит из 12 ступеней, включающих разное число пробегов 20-метровых отрезков.

Характеристика группы испытуемых. Были обследованы 126 футболистов сборных команд России в возрасте 24.8 ± 2.5 (15–35) лет. В день проведения теста утром натошак проводили измерение массы тела, роста, массы жира и мышц модифицированным методом калиперометрии по Я. Матейке [15].

Инструментальные методы измерения. Регистрация скорости происходила во время выполнения теста с помощью специального трекингового датчика (*RealTrack System*, Испания) размером $81 \times 45 \times 19$ мм, весом менее 100 г, закрепленного в специальной манишке на игроке со встроенным модулем глобального позиционирования *GPS* (10 Гц) для точного измерения позиции, а также скорости за каждые 0.5 с, дистанции и времени. Данный метод был проверен на надежность, информативность и воспроизводимость [16]. В табл. 2 представлены измеренные показатели ускорений (м/с^2), торможений (м/с^2), а также средней (м/с) и максимальной скорости (м/с) во время выполнения теста. Непрерывную регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили в режиме оценки каждого удара (*beat-to-beat*) с помощью нагрудного пульсометра *Polar H10* (Финляндия) как во время теста, так и в период восстановления на 1-й и 2-й мин. Определение концентрации лактата осуществляли перед началом теста и после каждой четной ступени в интервале отдыха 15 с, в период восстановления сразу после нагрузки и на второй минуте в цельной крови безымянного пальца с помощью анализатора *Biosen C-line* (Германия). Диапазон измерения лактата 0.5–40 ммоль/л, погрешность измерения лактата $< 2.5\%$. Перед началом и после обработки проводили калибровку прибора.

Определение анаэробного порога проводили двумя методами: 1) методом фиксированной оценки концентрации лактата крови, где интенсивность нагрузки соответствует концентрации лактата 2 (La 2 ммоль/л) и 4 (La 4 ммоль/л) ммоль/л [17, 18]; 2) графическим методом *Dmod* [18], модифицированный *Dmax* [19], где интенсивность нагрузки

Таблица 1. Антропометрические показатели футболистов

Показатели	Масса тела (кг)	Длина тела (см)	ИМТ (м/кг^2)	Масса мышц (%)	Масса жира (%)
$\bar{X}$	76,3	181,2	23,2	50,1	9,6
σ	7,1	5,9	1,5	2,6	2,7

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Программа выполнения субмаксимального прерывистого челночного теста со ступенчато повышающейся скоростью

№ отрезка	Время пробегания отрезка, мин : с	Уск. макс., м/с ²	Торм. макс., м/с ²	Ср. скорость отрезков, м/с	Макс. скорость отрезков, м/с	Число отрезков в ступени, 20 м
1	0:00–0:29	2,9±0,2	–2,7±0,2	2,4±0,1	3,6±0,3	4
2	0:44–1:12					4
3	1:27–1:53	2,9±0,2	–2,9±0,2	2,6±0,1	3,8±0,1	4
4	2:08–2:41					5
5	2:56–3:26	3,2±0,1	–3,4±0,2	2,9±0,1	4,2±0,2	5
6	3:41–4:11					5
7	4:26–4:54	3,4±0,1	–3,8±0,2	3,1±0,1	4,5±0,1	5
8	5:09–5:42					6
9	5:57–6:24	3,5±0,2	–3,9±0,2	3,1±0,1	4,6±0,2	5
10	6:39–7:11					6
11	7:26–7:57	3,7±0,2	–4,1±0,3	3,2±0,2	4,8±0,2	6
12	8:12–8:43					6

Примечание: Уск. – ускорения; Торм. – торможения; Ср. – средняя; Макс. – максимальная.

определяется по точке пересечения перпендикуляра с наибольшей длиной ($LT_2 Dmod$), путем соединения линий с момента начала возрастания лактата более чем на 0.4 ммоль/л ($LT_1 Dmod$) с конечной точкой в тесте. Для каждого игрока строили график зависимости между продолжительностью упражнения и концентрацией лактата. Далее определяли индивидуальные пороговые значения для показателей скорости бега и ЧСС.

Методы математической статистики. В качестве статистических показателей были рассчитаны $\bar{X}$ -среднее значение, σ -стандартное отклонение, медиана. Для оценки достоверности различий средних использовали t -критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0.05$. Взаимосвязь показателей определяли корреляционным анализом Пирсона. Статистическую обработку данных проводили с применением программного обеспечения Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенностью проведения челночного теста является его специфичность, т. е. соответствие кинематике движения соревновательной двигательной деятельности. Во время его выполнения игроки должны бежать в одну линию, не отставая и не опережая звуковой сигнал, который задает скорость перемещения игроков. Измерение скорости во время теста показало (табл. 2), что начальная средняя скорость составила

2.4 ± 0.1 м/с, максимальная – 3.6 ± 0.3 м/с, средняя ЧСС – 136 ± 11.6 уд./мин, концентрация лактата – 1.69 ± 0.43 ммоль/л. При завершении теста, на 12 ступени, средняя скорость составила 3.2 ± 0.2 м/с, максимальная 4.8 ± 0.2 м/с, среднее значение ЧСС достигло 177 ± 8.8 уд./мин, лактата – 6.50 ± 1.69 ммоль/л. Общая продолжительность теста составляет 8 мин 43 с для всех игроков команды.

Главным отличием челночного бега от бега по дорожке стадиона или на тредбане является наличие реверсов на отрезке 20 м, приводящих к изменению скорости на дистанции. Для достижения целевой скорости, соответствующей данной ступени нагрузки, игроки вынуждены быстрее ускоряться и выполнять торможение для смены направления, на что указывает возрастающая величина торможения, которая с середины теста характеризуется большим значением по сравнению с набором скорости – ускорением (табл. 2), что приводит к выраженной реакции ЧСС и концентрации лактата (рис. 1, А). Повышение концентрации лактата по сравнению с исходным после двух ступеней нагрузки составило 0.45 ± 0.28 ммоль/л, а после 8-й ступени – 1.30 ± 0.47 ммоль/л (рис. 1, Б). Анализ кривой изменения концентрации лактата и продолжительности позволяет определить показатели скорости и ЧСС на уровне $La 2$ и 4 ммоль/л.

Показатели лактатных порогов, определенные методом оценки фиксированной концентрации лактата. Показатели ЧСС на уровне $La 2$ ммоль/л и

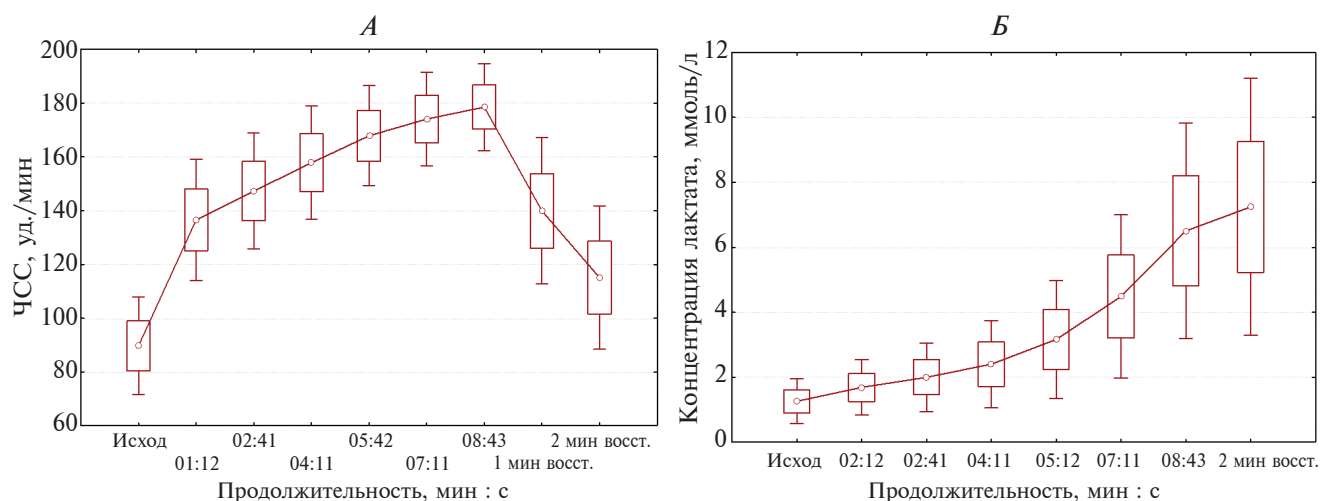


Рис. 1. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд./мин) (А) и концентрации лактата (ммоль/л) (Б) при выполнении субмаксимального прерывистого челночного теста со ступенчато повышающейся скоростью.

La 4 ммоль/л составили 155 ± 9.2 и 173 ± 8.2 уд./мин соответственно (табл. 3). Вариативность изменения ЧСС на уровне пороговых значений свидетельствует о различном уровне тренированности спортсменов. Скорость бега на уровне La 2 ммоль/л составила 2.8 ± 0.2 м/с, на уровне La 4 ммоль/л — 3.2 ± 0.1 м/с (табл. 3). Наблюдения за динамикой изменения ЧСС и показателями скорости на уровне La 2 и La 4 ммоль/л позволит оценивать изменения аэробной подготовленности спортсменов.

Показатели лактатных порогов, определенные методом Dmod. Преимущество метода *Dmod* заключается в том, что он приближен по итоговому результату к эталонному методу максимального устойчивого состояния по лактату (*maximal lactate steady state, MLSS*) [18, 19], позволяет определить два пороговых значения: LT_1 и LT_2 (рис. 2, табл. 4). Графический метод анализа пороговых значений методом *Dmod* показал, что ЧСС на

уровне LT_1 и LT_2 составляет в среднем 153 ± 11.9 и 172 ± 8.6 уд./мин соответственно (табл. 4), что практически идентично средним значениям, определенным по фиксированной концентрации лактата (табл. 3). Аналогичное совпадение было обнаружено и по показателям скорости (м/с), соответствующим LT_1 и LT_2 — 2.7 ± 0.2 и 3.3 ± 0.1 м/с соответственно (табл. 4), на первый взгляд, практически не отличающимся от данных, представленных в табл. 3. Таким образом, получены результаты пороговых значений ЧСС и скорости бега (LT_1 и LT_2) для квалифицированных футболистов.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить связь между показателями скорости (м/с) LT_1 *Dmod* и La 2 ммоль/л на уровне $r = 0.70$ ($p < 0.001$); LT_2 *Dmod* и La 4 ммоль/л, $r = 0.58$ ($p < 0.001$); более тесную взаимосвязь между ЧСС LT_1 *Dmod* и La 2 ммоль/л, $r = 0.78$ ($p < 0.001$); ЧСС LT_2 *Dmod* и La 4 ммоль/л, $r = 0.88$ ($p < 0.001$) соответственно (табл. 5). Таким образом,

Таблица 3. Показатели скорости бега (м/с) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд./мин), определенные методом оценки фиксированной концентрации лактата 2 и 4 ммоль/л

Показатели	Скорость бега, м/с		ЧСС уд./мин	
	лактат 2 ммоль/л	лактат 4 ммоль/л	лактат 2 ммоль/л	лактат 4 ммоль/л
$\bar{X}$	2,8	3,2	155	173
σ	0,2	0,1	9,2	8,2
$V, \%$	8	3	6	5
Мин.	2,2	2,7	130	150
Макс.	3,3	3,5	173	191

Примечание: $V, \%$ — коэффициент вариации.

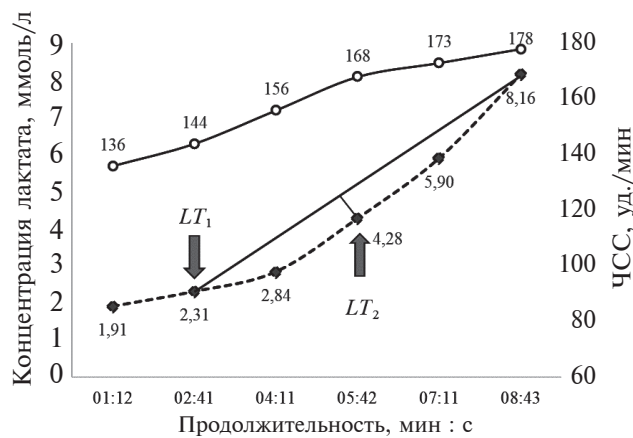


Рис. 2. Графический метод *Dmod* определения LT_1 и LT_2 .

между параметрами анаэробного порога, вычисленными двумя методами, наблюдается тесная взаимосвязь как для показателей пороговой ЧСС, так и для показателей пороговой скорости бега.

Изменение ЧСС и концентрации лактата у футболистов в период восстановления после выполнения субмаксимального интервального челночного теста. Выполнение субмаксимального прерывистого челночного теста приводит к повышению средней величины ЧСС с исходного значения 90 ± 9.4 до 179 ± 8.1 уд./мин, зафиксированному в конце теста, а также повышению концентрации лактата, зафиксированной на заключительной ступени беговой нагрузки, до 6.5 ± 1.7 ммоль/л (табл. 6). В период восстановления отмечается снижение ЧСС со 179 ± 8.1 до 142 ± 13.5 на 1-й мин и до 117 ± 12.6 уд./мин на второй минуте с одновременным повышением концентрации лактата с 6.5 ± 1.7 до

Таблица 4. Показатели скорости бега (м/с) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд./мин) на уровне LT_1 и LT_2 , определенные методом *Dmod*

Показатели	LT_1		LT_2		ЧСС LT_1	ЧСС LT_2
	скорость, м/с	ммоль/л	скорость, м/с	ммоль/л	уд./мин	
Медиана	2.8	1.9	3.3	3.6	153	173
$\bar{X}$	2.7	2.0	3.3	3.7	153	172
σ	0,2	0.4	0.1	0.8	11.9	8.6
V , %	9	19	2	22	8	5
Мин.	2.4	1.3	3.1	2.4	120	151
Макс.	3.3	2.8	3.4	7.1	177	193

Примечание: см. табл. 3.

Таблица 5. Взаимосвязь параметров частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд./мин) и скорости бега (м/с) на уровне лактатного порога, полученных двумя разными методами

Показатель	La 2 ммоль/л, скорость, м/с	La 4 ммоль/л, скорость, м/с	La 2 ммоль/л, ЧСС, уд./мин	La 4 ммоль/л, ЧСС, уд./мин
LT_1 <i>Dmod</i> , скорость, м/с	0,70*	0,69*	0,27*	0,06
LT_1 , ммоль/л	−0,42*	−0,41*	−0,13	−0,01
LT_2 <i>Dmod</i> , скорость, м/с	0,57*	0,58*	0,22*	−0,01
LT_2 , ммоль/л	−0,72*	−0,89*	−0,25*	−0,11
LT_1 <i>Dmod</i> , ЧСС, уд./мин	0,23*	0,17	0,78*	0,73*
LT_2 <i>Dmod</i> , ЧСС, уд./мин	−0,20*	−0,25*	0,73*	0,88*

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0.05$.

Таблица 6. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд./мин) и концентрации лактата (ммоль/л) футболистов в период восстановления после выполнения субмаксимального интервального челночного теста

Показатель	ЧСС, уд./мин				Лактат, ммоль/л	
	исход	в конце теста	1 мин восст.	2 мин восст.	в конце теста	2 мин восст.
Медиана	88	179	142	116	6,3	7,0
<i>X</i>	90	179	142	117	6,5	7,3
σ	9,4	8,1	13,5	12,6	1,7	2,0
<i>V</i> , %	10	5	10	11	25	27
Мин.	75	158	95	88	3,6	3,5
Макс.	109	202	172	149	13,3	14,0

Примечание: см. табл. 3.

7.3 ± 2.0 ммоль/л на 2-й мин восстановления. Высокая вариативность индивидуальных значений измеряемых показателей у футболистов свидетельствует о разном уровне их аэробной подготовленности. Проведенный корреляционный анализ позволил установить (рис. 3), что игроки, достигшие более высокой скорости на LT_2 *Dmod* (м/с), имеют более низкие показатели концентрации лактата (ммоль/л) на 2-й мин восстановления — $r = -0.58$, $p < 0.05$ (рис. 3, А). У игроков, у которых концентрация лактата на 2-й мин восстановления была ниже, обнаружена более низкая величина ЧСС (уд./мин) на первой минуте восстановления — $r = 0.61$, $p < 0.05$ (рис. 3, Б). У игроков, у которых ЧСС (уд./мин) на 1-й мин восстановления выше, более высокой оказывается и ЧСС (уд./мин) на уровне LT_2 *Dmod* — $r = 0.66$, $p < 0.05$ (рис. 3, В). Таким образом, между вегетативным (ЧСС) и метаболическим состоянием организма (уровень лактата) выявляются значимые взаимосвязи, причем более экономичная реакция пульса отмечается у спортсменов, демонстрирующих меньший уровень закисления в восстановительном периоде, следовательно, большую эффективность кислородного снабжения. Практическая значимость представленных результатов исследования состоит в том, что предложенная методика позволит тренерам и медицинским сотрудникам команды получать объективную информацию об аэробной подготовленности без выполнения изнурительного максимального теста до отказа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки аэробной подготовленности футболистов обычно используются лабораторные тесты на тредбане либо тесты на футбольном поле в виде равномерного или челночного бега [6–9, 20–29]. Одним из типичных видов тестирования аэробной

подготовленности в футболе являются челночные беговые тесты — благодаря своей специфичности и адекватности по характеру нагрузки для футболистов [6]. Однако применение максимальных челночных тестов в тренировочном процессе проблематично, так как требует выполнения работы до изнеможения, что негативно сказывается на реализации других текущих задач тренировки. С другой стороны, в футболе широко применяются неопредельные челночные тесты, которые могут обеспечить определение показателей анаэробного порога (АнП) как наиболее информативного критерия аэробной подготовленности [30–32]. Наиболее распространенным методом определения АнП в футболе является измерение фиксированного значения лактата, равного 4 ммоль/л, методы *Dmax* и *Dmod* [20–28]. Мы попытались совместить в одном тесте достоинства челночного бегового неопредельного тестирования и возможности измерения лактатного порога по фиксированному значению или по алгоритму *Dmod*.

В результате исследования были определены скорость бега и ЧСС на уровне лактатных порогов с использованием двух методов: фиксированного значения лактата — *La 2* и *La 4* ммоль/л, а также метода *Dmod*. Сравнение полученных результатов исследования с литературными данными показало, что для футболистов большинства стран характерна большая величина скорости бега на уровне лактатного АнП, т. е. показатели аэробной подготовленности зарубежных футболистов выше, чем у футболистов России (табл. 7), тогда как показатели ЧСС на уровне лактатного АнП сопоставимы с данными литературы. Однако необходимо учесть, что для всех представленных данных характерно выполнение тестирования либо на беговой дорожке, либо на футбольном поле по кругу, где отсутствуют быстрые изменения направления движения, в том числе торможения и ускорения, которые

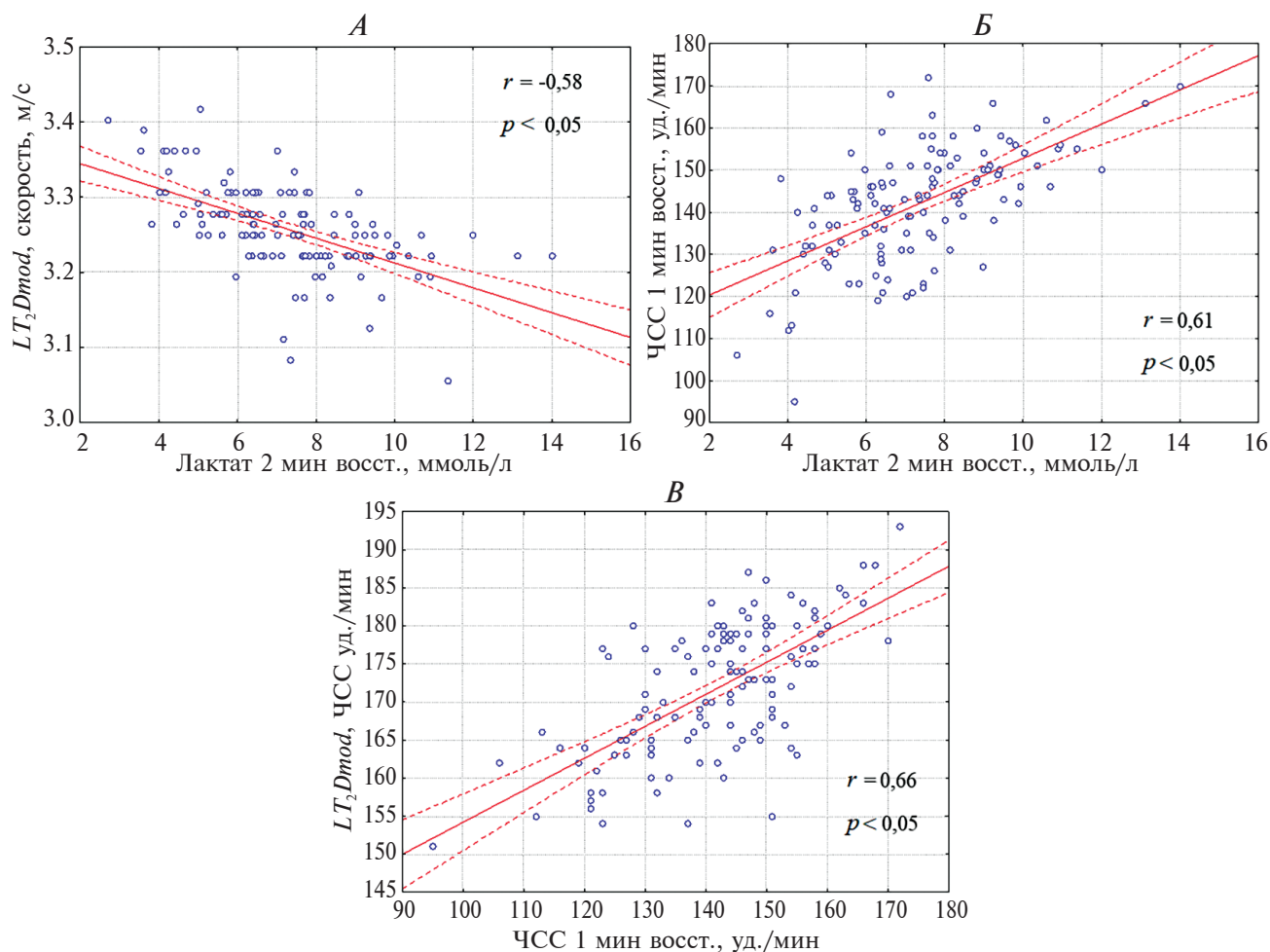


Рис. 3. Взаимосвязь между скоростью $LT_2 Dmod$ и лактатом на 2-й мин восстановления (А), частотой сердечных сокращений (ЧСС) на 1-й мин восстановления и лактатом на 2-й мин восстановления (Б); ЧСС $LT_2 Dmod$ и ЧСС на 1 мин восстановления (В).

сопровождаются, с одной стороны, большими механическими нагрузками, с другой стороны, большими метаболическими затратами, что в целом приводит к более быстрому утомлению по сравнению с равномерным бегом [33, 34]. Как следствие, могут быть показаны более низкие значения пороговых скоростей, что подтверждается полученными результатами.

При этом в работе [29], где использовался челночный беговой тест, определяли $MLSS$ (*maximum lactate steady state*), соответствующее концентрации лактата 4.4 ± 1.2 ммоль/л, что выше фиксированного значения лактата 4 ммоль/л и второго лактатного порога, определенного методом $Dmod$ (3.7 ± 0.8 ммоль/л). Как итог, пороговые значения скорости бега и ЧСС на уровне лактатного АнП в работе [29] выше, чем представленные в наших данных. Также немаловажное значение имеет, в какой период подготовки было выполнено тестирование,

поскольку пороговые значения в течение макроцикла могут изменяться значительно [5, 21–23, 27].

Таким образом, метод определения пороговых значений в субмаксимальном челночном тесте имеет тенденцию к более низким значениям скорости бега и близким значениям ЧСС, измеренным в лабораторных и полевых условиях в равномерном беге у футболистов. Вероятно, это связано с биомеханической спецификой челночного бега: наличием ускорений, торможений и изменений направления, которые усиливают наступление утомления и снижают показатели пороговой скорости относительно равномерных тестов. Полученные результаты могут применяться с целью планирования тренировочного процесса, в виде интервального бега [5], для повышения аэробной подготовленности. Длительные наблюдения за динамикой изменения скорости и ЧСС на уровне LT_1 и LT_2 позволят

Таблица 7. Сравнительный анализ показателей анаэробного порога (АнП), определенного разными методами у футболистов разных стран

Вид обследования	Страна	Метод определения АнП	Показатели		Источник
			ЧСС, уд./мин	скорость, м/с	
Тредбан, до отказа	Испания	<i>Vslope</i>	168	3,4—3,6	[5]
Тредбан, до отказа	Греция	<i>Dmax</i>	170	3,4—3,7	[21]
Тредбан, до отказа	Греция	<i>La</i> 4 ммоль/л	—	3,4—3,8	[22]
Тредбан, до отказа	Чили	<i>Dmod</i>	171	3,8	[24]
Тредбан, до отказа	Кипр	<i>Dmod</i>	179	3,9	[25]
Тредбан, до отказа	Германия	<i>La</i> 4 ммоль/л	168-172	3,8	[26]
Тредбан, до отказа	Англия	<i>La</i> 4 ммоль/л	—	3,8—4,1	[27]
Тредбан, до отказа	Германия	<i>La</i> 4 ммоль/л	—	4,2	[28]
Футбольное поле, до 4 ммоль/л	Бразилия	<i>La</i> 4 ммоль/л	176	3,6	[20]
Футбольное поле, до отказа	Польша	<i>La</i> 4 ммоль/л	179	3,4—4,0	[23]
Челночный тест, до отказа	Бразилия	<i>MLSS</i> (4.4 ± 1.2 ммоль/л)	180	3,7	[29]
Субмаксимальный челночный тест <i>ISRT</i>	Россия	<i>La</i> 4 ммоль/л	172	3,2	Калинин Е.М., Кузьмичев В.А. (Физиология человека. 2024. Т. 50. № 5. С. 76.)
		<i>Dmod</i>	173	3,3	

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений. *Vslope* — метод определения АнП с использованием газоанализатора.

судить об изменении аэробной подготовленности футболистов [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение предложенного метода определения пороговых значений ЧСС и скорости бега по фиксированной оценке концентрации лактата в крови (*La* 2 для аэробного и 4 ммоль/л для анаэробного порога), а также методом *Dmod* (*LT*₁ и *LT*₂), позволяет получать близкие к данным мировой литературы значения для показателей ЧСС и скорости бега при достижении анаэробного порога. В результате проведенного исследования открываются возможности использования субмаксимальных челночных тестов для определения аэробной подготовленности, наблюдения за динамикой изменения скорости и ЧСС на уровне лактатных порогов (*LT*₁ и *LT*₂) вне зависимости от этапа тренировочного процесса, поскольку предложенные тесты не являются предельными и истощающими и могут применяться на любом этапе макроцикла.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами

биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Экспертной комиссией Этического комитета Российского университета спорта «ГЦОЛИФК» (Москва), протокол № 2355-08-13/1935 от 10.07.2024 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. Все авторы внесли равный вклад в выполнение данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Palucci Vieira L.H., Carling C., Barbieri F.A. et al.* Match running performance in young soccer players: A systematic review // *Sports Med.* 2019. V. 49. № 2. P. 289.
2. *Garcia-Tabar I., Rampinini E., Gorostiaga E.M.* Lactate equivalent for maximal lactate steady state

- determination in soccer // *Res. Q. Exerc. Sport*. 2019. V. 90. № 4. P. 678.
3. *Da Silva J.F., Dittrich N., Guglielmo L.G.A.* Aerobic evaluation in soccer // *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.* 2011. V. 13. № 5. P. 384.
 4. *Slimani M., Znazen H., Miarka B., Bragazzi N.* Maximum oxygen uptake of male soccer players according to their competitive level, playing position and age group: implication from a network meta-analysis // *J. Hum. Kinet.* 2019. V. 66. № 1. P. 233.
 5. *Casajus J.A.* Seasonal variation in fitness variables in professional soccer players // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2001. V. 41. № 4. P. 463.
 6. *Buchheit M., Dikmen U., Vasallo C.* The 30—15 Intermittent Fitness Test — two decades of learnings // *Sport Perform Sci. Rep.* 2021. V. 1. P. 148.
 7. *Алексеев В.М., Орлов А.В., Уколова А.Э. и др.* Работоспособность в непрерывных и интервальных челночных тестах с нарастающей нагрузкой // *Теория и практика физ. культуры*. 2017. № 7. С. 22.
 8. *Bangsbo J., Iaia F.M., Krstrup P.* The Yo-Yo intermittent recovery test: a useful tool for evaluation of physical performance in intermittent sports // *Sports Med.* 2008. V. 38. № 1. P. 37.
 9. *Krstrup P., Bradley P., Christensen J. et al.* The Yo-Yo IE2 test: physiological response for untrained men versus trained soccer players // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2015. V. 47. № 1. P. 100.
 10. *Modric T., Versic S., Sekulic D.* Aerobic fitness and game performance indicators in professional football players; playing position specifics and associations // *Heliyon*. 2020. V. 6. № 11. P. e05427.
 11. *Хомякова А.А., Кузьмичев В.А., Конров С.В. и др.* Оценка скорости восстановления футболистов после выполнения различных видов челночных беговых тестов // *Человек. Спорт. Медицина*. 2023. Т. 23. № 1. С. 19.
 12. *Селуянов В.Н., Сарсания С.К., Сарсания К.С. и др.* Контроль физической подготовленности в спортивной адаптологии // *Теория и практика физ. культуры*. 2008. № 5. С. 36, 55.
 13. *Shushan T., McLaren S.J., Buchheit M. et al.* Submaximal fitness tests in team sports: a theoretical framework for evaluating physiological state // *Sports Med.* 2022. V. 52. № 11. P. 2605.
 14. *Leger L.A., Lambert J.A.* A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO_{2max} // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1982. V. 49. № 1. P. 1.
 15. *Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М., Кочеткова Н.И.* Лабильные компоненты массы тела — критерии общей физической подготовленности и контроля текущей и долговременной адаптации к тренировочным нагрузкам: метод. рекомендации. М.: Скайпринт, 2013. 132 с.
 16. *Bastida-Castillo A., Gomez-Carmona C.D., Sanchez E., Pino-Ortega A.* Comparing accuracy between global positioning systems and ultra-wideband-based position tracking systems used for tactical analyses in soccer // *Eur. J. Sport Sci.* 2019. V. 19. № 9. P. 1157.
 17. *Faude O., Kindermann W., Meyer T.* Lactate threshold concepts, how valid are they? // *Sports Med.* 2009. V. 39. № 6. P. 469.
 18. *Спирун Т.С., Чукуров А.И., Радаева С.В.* Оптимальный метод определения второго лактатного (анаэробного) порога в циклических видах спорта // *Вестник Томского государственного университета*. 2023. № 489. С. 193.
 19. *Zwingmann L., Strütt S., Martin A. et al.* Modifications of the Dmax method in comparison to the maximal lactate steady state in young male athletes // *Phys. Sportsmed.* 2019. V. 47. № 2. P. 174.
 20. *Coelho D.B., Mortimer L.A., Condessa L.A. et al.* Anaerobic threshold in different categories of soccer players // *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.* 2009. V. 11. № 1. P. 81.
 21. *Ziogas G.G., Patras K.N., Stergiou N., Georgoulis A.D.* Velocity at lactate threshold and running economy must also be considered along with maximal oxygen uptake when testing elite soccer players during preseason // *J. Strength Cond. Res.* 2011. V. 25. № 2. P. 414.
 22. *Kalapotharakos V.I., Ziogas G., Tokmakidis S.P.* Seasonal aerobic performance variations in elite soccer players // *J. Strength Cond. Res.* 2011. V. 25. № 6. P. 1502.
 23. *Sliwowski R., Andrzejewski M., Wieczorek A. et al.* Changes in the anaerobic threshold in an annual cycle of sport training of young soccer players // *Biol. Sport*. 2013. V. 30. № 2. P. 137.
 24. *Cerda-Kohler H., Burgos C., Ramires-Campillo R. et al.* Analysis of agreement between four lactate threshold measurements methods in professional soccer players // *J. Strength Cond. Res.* 2016. V. 30. № 10. P. 2864.
 25. *Parpa K.M., Michaelides M.* Comparison of ventilatory and blood lactate thresholds in elite soccer players // *Sport Mont. J.* 2022. V. 20. № 3. P. 3.
 26. *Broich H., Sperlich B., Buitrago S., Mathes S.* Performance assessment in elite football players: field level test versus spiroergometry // *J. Hum. Sport Exerc.* 2012. V. 7. № 1. P. 287.
 27. *McMillan K., Helgerud J., Grant S.J. et al.* Lactate threshold responses to a season of professional British youth soccer // *Br. J. Sports Med.* 2005. V. 39. № 7. P. 432.
 28. *Altmann S., Kuberczyk M., Ringhof S. et al.* Relationships between performance test and match-related physical performance parameters // *Ger. J. Exerc. Sport Res.* 2018. V. 48. № 2. P. 218.
 29. *Carminatti L.J., Batista B.N., Silva J.F. et al.* Predicting maximal lactate steady state from Carminatti's shuttle run test in soccer players // *Int. J. Sports Med.* 2021. V. 42. № 2. P. 153.

30. *Abt G., Lovell R.* The use of individualized speed and intensity thresholds for determining the distance run at high-intensity in professional soccer // *J. Sports Sci.* 2009. V. 27. № 9. P. 893.
31. *Billat V.L., Morton R.H., Blondel N. et al.* Oxygen kinetics and modeling of time to exhaustion whilst running at various velocities at maximal oxygen uptake // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. V. 82. № 3. P. 178.
32. *Kalapotharakos V., Strimpakos N., Vithoulka I. et al.* Physiological characteristics of elite professional soccer teams of different ranking // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2011. V. 46. № 4. P. 515.
33. *Di Prampero P.E., Botter A., Osgnach C.* The energy cost of sprint running and the role of metabolic power in setting top performances // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015. V. 115. № 3. P. 451.
34. *Akenhead R., French D., Thompson K.G., Hayes P.R.* The physiological consequences of acceleration during shuttle running // *Int. J. Sports Med.* 2014. V. 36. № 4. P. 302.
35. *Buchheit M., Simpson B.M., Lacome M.* Monitoring cardiorespiratory fitness in professional soccer players: Is it worth the prick? // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2020. V. 15. № 10. P. 1437.
9. *Krustrup P., Bradley P., Christensen J. et al.* The Yo-Yo IE2 test: physiological response for untrained men versus trained soccer players // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2015. V. 47. № 1. P. 100.
10. *Modric T., Versic S., Sekulic D.* Aerobic fitness and game performance indicators in professional football players; playing position specifics and associations // *Heliyon.* 2020. V. 6. № 11. P. e05427.
11. *Khomyakova A.A., Kuzmichev V.A., Koprov S.V. et al.* [Recovery rate in football players after different shuttle run test protocols] // *Hum. Sport. Med.* 2023. V. 23. № 1. P. 19.
12. *Seluyanov V.N., Sarsania S.K., Sarsania K.S. et al.* Control of physical fitness in sports adaptology // *Theory Pract. Phys. Cult.* 2008. № 5. P. 36, 55.
13. *Shushan T., McLaren S.J., Buchheit M. et al.* Submaximal fitness tests in team sports: a theoretical framework for evaluating physiological state // *Sports Med.* 2022. V. 52. № 11. P. 2605.
14. *Leger L.A., Lambert J.A.* A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict $\text{VO}_{2\text{max}}$ // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1982. V. 49. № 1. P. 1.
15. *Abramova T.F., Nikitina T.M., Kochetkova N.I.* [Labile components of body weight – criteria for general physical fitness and control of current and long-term adaptation to training loads: method. Recommendations]. Moscow: Skyprint, 2013. 132 p.
16. *Bastida-Castillo A., Gomez-Carmona C.D., Sanchez E., Pino-Ortega A.* Comparing accuracy between global positioning systems and ultra-wideband-based position tracking systems used for tactical analyses in soccer // *Eur. J. Sport Sci.* 2019. V. 19. № 9. P. 1157.
17. *Faude O., Kindermann W., Meyer T.* Lactate threshold concepts, how valid are they? // *Sports Med.* 2009. V. 39. № 6. P. 469.
18. *Spirin T.S., Chikurov A.I., Radaeva S.V.* [The optimal method for the determining the second lactate (anaerobic) threshold in cyclic sports] // *Tomsk State Univ. J.* V. 489. P. 193.
19. *Zwingmann L., Strütt S., Martin A. et al.* Modifications of the Dmax method in comparison to the maximal lactate steady state in young male athletes // *Phys. Sportsmed.* 2019. V. 47. № 2. P. 174.
20. *Coelho D.B., Mortimer L.A., Condessa L.A. et al.* Anaerobic threshold in different categories of soccer players // *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.* 2009. V. 11. № 1. P. 81.
21. *Ziogas G.G., Patras K.N., Stergiou N., Georgoulis A.D.* Velocity at lactate threshold and running economy must also be considered along with maximal oxygen uptake when testing elite soccer players during preseason // *J. Strength Cond. Res.* 2011. V. 25. № 2. P. 414.

REFERENCES

1. *Palucci Vieira L.H., Carling C., Barbieri F.A. et al.* Match running performance in young soccer players: A systematic review // *Sports Med.* 2019. V. 49. № 2. P. 289.
2. *Garcia-Tabar I., Rampinini E., Gorostiaga E.M.* Lactate equivalent for maximal lactate steady state determination in soccer // *Res. Q. Exerc. Sport.* 2019. V. 90. № 4. P. 678.
3. *Da Silva J.F., Dittrich N., Guglielmo L.G.A.* Aerobic evaluation in soccer // *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.* 2011. V. 13. № 5. P. 384.
4. *Slimani M., Znazen H., Miarka B., Bragazzi N.* Maximum oxygen uptake of male soccer players according to their competitive level, playing position and age group: implication from a network meta-analysis // *J. Hum. Kinet.* 2019. V. 66. № 1. P. 233.
5. *Casajus J.A.* Seasonal variation in fitness variables in professional soccer players // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2001. V. 41. № 4. P. 463.
6. *Buchheit M., Dikmen U., Vasallo C.* The 30–15 Intermittent Fitness Test – two decades of learnings // *Sport Perform Sci. Rep.* 2021. V. 1. P. 148.
7. *Alekseev V.M., Orlov A.V., Ukolova A.E. et al.* Performance in continuous and interval shuttle tests with increasing load // *Theory Pract. Phys. Cult.* 2017. № 7. P. 22.
8. *Bangsbo J., Iaia F.M., Krustrup P.* The Yo-Yo intermittent recovery test: a useful tool for evaluation

22. Kalapotharakos V.I., Ziogas G., Tokmakidis S.P. Seasonal aerobic performance variations in elite soccer players // J. Strength Cond. Res. 2011. V. 25. № 6. P. 1502.
23. Sliwowski R., Andrzejewski M., Wieczorek A. et al. Changes in the anaerobic threshold in an annual cycle of sport training of young soccer players // Biol. Sport. 2013. V. 30. № 2. P. 137.
24. Cerda-Kohler H., Burgos C., Ramires-Campillo R. et al. Analysis of agreement between four lactate threshold measurements methods in professional soccer players // J. Strength Cond. Res. 2016. V. 30. № 10. P. 2864.
25. Parpa K.M., Michaelides M. Comparison of ventilatory and blood lactate thresholds in elite soccer players // Sport Mont. J. 2022. V. 20. № 3. P. 3.
26. Broich H., Sperlich B., Buitrago S., Mathes S. Performance assessment in elite football players: field level test versus spiroergometry // J. Hum. Sport Exerc. 2012. V. 7. № 1. P. 287.
27. McMillan K., Helgerud J., Grant S.J. et al. Lactate threshold responses to a season of professional British youth soccer // Br. J. Sports Med. 2005. V. 39. № 7. P. 432.
28. Altmann S., Kuberczyk M., Ringhof S. et al. Relationships between performance test and match-related physical performance parameters // Ger. J. Exerc. Sport Res. 2018. V. 48. № 2. P. 218.
29. Carminatti L.J., Batista B.N., Silva J.F. et al. Predicting maximal lactate steady state from Carminatti's shuttle run test in soccer players // Int. J. Sports Med. 2021. V. 42. № 2. P. 153.
30. Abt G., Lovell R. The use of individualized speed and intensity thresholds for determining the distance run at high-intensity in professional soccer // J. Sports Sci. 2009. V. 27. № 9. P. 893.
31. Billat V.L., Morton R.H., Blondel N. et al. Oxygen kinetics and modeling of time to exhaustion whilst running at various velocities at maximal oxygen uptake // Eur. J. Appl. Physiol. 2000. V. 82. № 3. P. 178.
32. Kalapotharakos V., Strimpakos N., Vithoulka I. et al. Physiological characteristics of elite professional soccer teams of different ranking // J. Sports Med. Phys. Fitness. 2011. V. 46. № 4. P. 515.
33. Di Prampero P.E., Botter A., Osgnach C. The energy cost of sprint running and the role of metabolic power in setting top performances // Eur. J. Appl. Physiol. 2015. V. 115. № 3. P. 451.
34. Akenhead R., French D., Thompson K.G., Hayes P.R. The physiological consequences of acceleration during shuttle running // Int. J. Sports Med. 2014. V. 36. № 4. P. 302.
35. Buchheit M., Simpson B.M., Lacome M. Monitoring cardiorespiratory fitness in professional soccer players: Is it worth the prick? // Int. J. Sports Physiol. Perform. 2020. V. 15. № 10. P. 1437.

Method for Determining the Lactate Anaerobic Threshold during the Shuttle Run Test

E. M. Kalinin^{a, b, *}, V. A. Kuzmichev^{a, **}

^aRussian Football Union, Moscow, Russia

^bThe Russian University of Sport "GTSOLIFK", Moscow, Russia

*E-mail: emkalinin@gmail.com

**E-mail: kuzvas88@mail.ru

The aim of the study was to determine the lactate anaerobic threshold (LT₂) in elite football players during the submaximal multistage shuttle run test. 126 elite football players took part in the study. During the test and the recovery period monitoring of heart rate, running speed and lactate concentration was performed. To assess the level of LT₂ the method of fixed determination of lactate level (La 4 mmol/l) and the Dmod method (LT₂ Dmod) were used. It was found that there is a correlation between heart rate and running speed at the level of La 4 mmol/l and LT₂ Dmod. Players who achieve higher speeds on LT₂ Dmod (m/s) have a lower lactate concentration in the second minute of recovery. Players whose lactate concentration was lower in the second minute of recovery were characterized by a lower heart rate in the first minute of recovery. Players with a higher heart rate in the first minute of recovery have a higher heart rate at the level of LT₂ Dmod. The results of the study confirm the possibility of using submaximal shuttle run tests to determine the anaerobic threshold of athletes.

Keywords: football, lactate, anaerobic threshold, performance, shuttle run.

УДК 57.089:612.313:331.441:656.2-047.36

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ УСПЕШНОСТИ РАБОТНИКА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТРУДОВЫХ НАГРУЗОК: НОВЫЙ ПОДХОД

© 2024 г. Г. В. Жукова^{1, *}, О. С. Сутормин^{1, 2}, Л. В. Степанова¹, В. А. Кратасюк^{1, 2, 3}

¹Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

²Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

³Институт биофизики СО РАН, обособленное подразделение Федерального исследовательского центра “Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН”, Красноярск, Россия

*E-mail: gvivanova@sfu-kras.ru

Поступила в редакцию 11.03.2024 г.

После доработки 16.07.2024 г.

Принята к публикации 29.07.2024 г.

Предложен новый персонифицированный подход для прогнозирования профессиональной пригодности работников железнодорожного транспорта (РЖД) в условиях воздействия трудовых нагрузок, основанный на исследовании влияния слюнной жидкости испытуемых до и после рабочей смены на интенсивность свечения биферментной реакции светящихся бактерий: НАД-Н:ФМН-оксидоредуктаза+люцифераза. В основе этого интегрального ферментативного теста, сигнализирующего о величине воздействия трудовых нагрузок на организм, лежит изменение под их влиянием таких компонентов слюны, как лактат, ионы и катионы, а также хлориды нитратов и сульфаты. Это позволило выявить на примере диспетчеров РЖД группу риска и группу адаптированных к нагрузкам работников, что важно для уменьшения аварийности на РЖД. Определены условия, снижающие сверхнормативную рабочую нагрузку и необходимые для разработки эффективных мер в целях профилактики аварийных ситуаций и сохранения трудоспособности работников.

Ключевые слова: персонифицированный подход, трудоспособность, трудовая нагрузка, стресс, железнодорожный транспорт, группа риска, здоровьесберегающие биотехнологии, сигнальные системы, слюна, биолюминесценция, факторы стресса, аварийность.

DOI: 10.31857/S0131164624050092, EDN: AOCSOW

Стресс, связанный с профессиональной деятельностью, является неотъемлемой частью жизни, и его влияние на здоровье и благополучие становится все более очевидным. Определение уровня стресса у людей — непростая задача, поскольку каждый человек реагирует на стрессовые факторы по-разному. Показано, что факторы окружающей среды и некоторые виды условий труда, такие как, например, посменная и ночная работа, не только могут способствовать развитию патологических состояний [1, 2], но и являются причиной повышения уровня аварийности, например, при управлении транспортным средством. Оценка состояния организма путем самоанкетирования [3, 4] часто содержит субъективную информацию. Для объективной оценки состояния организма проводится анализ маркеров стресса в биологических жидкостях (кровь, сыворотка или

моча) [5]. Однако классические методы оценки действия стрессовых факторов на организм человека имеют некоторые ограничения, к которым можно отнести инвазивность, трудоемкость, длительность анализа и высокую его стоимость, что усложняет их использование для контроля на постоянной основе и в режиме реального трудового процесса. Имеются данные о связи между уровнем стресса и содержанием определенных биомаркеров в слюне [6], таких как концентрация кортизола и активность α -амилазы [7, 8], а также изменение ионного или биохимического состава слюны [9, 10]. Так, повышенная активность α -амилазы при физических нагрузках и умственных напряжениях коррелирует с повышением содержания атехоламинов (норадреналина или адреналина) [11]. Связь функционального и физиологического состояния организма человека при стрессе выражается

физической усталостью, информативным биомаркером чего может служить показатель содержания лактата в слюне [12]. Таким образом, существует возможность прогнозирования стрессового состояния организма по многим параметрам, при этом результаты, полученные разными методами, часто противоречат друг другу. Так, при выборе кортизола в качестве биомаркера для оценки стрессового воздействия на организм человека во время рабочей смены в одних исследованиях отмечается, что испытываемый стресс положительно влияет на величину кортизола в образцах слюны [13], в других работах отмечается, что уровень кортизола никак не зависит от уровня стресса [14, 15]. Таким образом, для объективной оценки состояния организма при стрессовых нагрузках необходимо свести к минимуму количество измеряемых параметров и предложить сигнальный интегральный метод, учитывающий хотя бы основные маркеры стресса. Другой важной задачей является необходимость сделать этот анализ экспрессным и неинвазивным. Решение указанных задач возможно при использовании биolumинесцентного ферментативного биотеста, который был разработан и успешно применяется в экологическом мониторинге [16, 17].

В этом биотесте влияние анализируемой пробы оценивается по уменьшению интенсивности свечения биферментной системы светящихся бактерий: НАД(Ф)Н: ФМН-оксидоредуктаза + люцифераза (Р + Л). Биотест отличается экспрессностью (время анализа 1–5 мин) и позволяет оценивать токсичность анализируемых проб сложного состава (природные и сточные воды, почва), содержащих смеси нескольких токсикантов, по ограниченному числу измеряемых параметров. В качестве анализируемой пробы при оценке стрессовых перегрузок можно рассматривать слюнную жидкость, так как ранее нами было показано, что при психоэмоциональных или физических перегрузках у спортсменов изменяется кислотно-щелочной баланс слюны, активность каталазы, содержание лактата и других компонентов слюны [18, 19]. Применение такого биотеста для контроля трудовой нагрузки требует специального исследования, так как сила воздействия трудовой нагрузки на организм работника много меньше и, скорее всего, не может быть классифицирована как стрессовая. Изучения механизмов влияния слюны при трудовых перегрузках на интенсивность биolumинесценции ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования было выявление закономерностей влияния слюны на интенсивность биolumинесценции в зависимости от изменения биохимических показателей слюны под влиянием трудовых перегрузок, необходимое для выявления группы риска и прогнозирования профессиональной пригодности работников железнодорожного транспорта.

МЕТОДИКА

В качестве анализируемых образцов была использована смешанная слюна специалистов оперативно-диспетчерского состава Красноярской железной дороги— филиала ОАО “РЖД” ($n = 20$). Предварительно данные об участниках испытаний были обезличены. Сбор биоматериала (смешанная слюна) производили натошак или через час после приема еды самостоятельно работники диспетчерского состава, участвующие в эксперименте, путем свободного сплевывания в пластиковую стерильную микроцентрифужную пробирку посредством пассивного слюноотделения без дополнительной стимуляции, на рабочем месте, до и после рабочей смены, на протяжении 5 нед. Хранение анализируемой жидкости осуществляли в холодильной камере при температуре 6–8 °С, не более 24 ч. Образцы слюны перед исследованием центрифугировали в течение 15 мин при частоте 5000 об./мин на центрифуге *Eppendorf Centrifuge 5810g* (*Eppendorf*, Германия) и для анализа использовали надосадочную жидкость.

Для выявления факторов, влияющих на анализ, было проведено анкетирование по самооценке состояния организма, включающее информацию о вредных привычках, режиме питания, стаже работы, самооценке стрессового состояния. Результаты медицинских осмотров, содержащие общеклинические анализы крови и мочи и другие терапевтические показатели здоровья, были предоставлены ЧУЗ “Клиническая больница “РЖД-медицина” (г. Москва). На основании анкет и результатов медицинских осмотров работники были поделены на 2 группы. Первую группу участников составляли женщины и мужчины преимущественно без вредных привычек, имеющие стаж работы более 10 лет и показатели медицинского осмотра, соответствующие нормам здорового человека ($n = 9$). Участниками второй группы были женщины и мужчины, имеющие разный стаж работы, отклонения в показателях медицинского осмотра и вредные привычки ($n = 11$).

В работе использовали следующие реактивы: ФМН (*Serva*, Германия), НАДН (*Gerbu*, Германия), тетрадеканаль (*Merck*, Германия) и лиофилизированные препараты ферментов (набор реактивов КРАБ производства лаборатории нанобиотехнологии и биolumинесценции Института биофизики СО РАН, г. Красноярск). Один флакон препарата содержал 0.5 мг люциферазы (КФ 1.14.14.3) из рекомбинантного штамма *E. coli* и НАД(Ф)Н:ФМН-оксидоредуктазы (КФ 1.5.1.29) из *Vibrio fischeri* (активность 3 нкат). Для приготовления растворов ферментов использовали 0.05 М калий-фосфатный буфер, pH 7.0.

Оценку ингибирующего действия слюнной жидкости на активность биферментной системы

— НАД(Ф)Н:ФМН-оксидоредуктаза + люцифераза (Р + Л), проводили в присутствии образцов слюны по величине максимальной интенсивности свечения согласно методике, описанной ранее [16–19]. Биolumинесцентное тестирование проводили на планшетном люминометре *TriStar LB 941* (*Berthold Technologies*, Германия). В ячейку планшета последовательно вносили реакционную смесь с добавлением 40 мкл буфера (контрольное измерение) или 40 мкл слюны (экспериментальное измерение) и регистрировали величину максимальной интенсивности свечения биolumинесцентной реакции. Показателем влияния слюнной жидкости на активность биферментной Р + Л системы была остаточная интенсивность свечения, которую рассчитывали как отношение максимальной интенсивности свечения в присутствии слюны к контрольному (в %). Каждая экспериментальная точка — результат не менее трех последовательных измерений.

Концентрацию лактата, мочевины, активность каталазы, уровень триеновых конъюгатов определяли спектрофотометрически. Концентрацию лактата в образцах слюны определяли в кювете объемом 1 мл при смешивании 250 мкл слюны, 740 мкл дистиллированной воды и 10 мкл 0.4 М раствора хлорида железа (III) (*Solins*, Россия) [20]. При этом происходило окрашивание раствора в бледно-желтый цвет (реакция Ван ден Берга). Оптическую плотность раствора регистрировали на спектрофотометре *UV-1800* (*Shimadzu*, Япония). Содержание лактата в пробе рассчитывали с помощью калибровочной кривой, построенной по разведениям 0.01 М водного раствора лактата лития.

Активность каталазы определяли путем смешивания слюнной жидкости с 0.03% раствором перекиси водорода и 4% молибдата аммония и измерения при длине волны 410 нм [21]. Уровень триеновых конъюгатов определяли по степени светопоглощения в гептан-изопропанольных экстрактах [22].

Определение неорганических катионов и анионов в слюне производилось методом капиллярного электрофореза. Для определения катионов (ионы аммония, калия, натрия, магния, кальция) использовали ведущий электролит — 20 мМ бензимидазол, 5 мМ винная кислота, 2 мМ 18-краун-6 (“Флука”, Швейцария), для определения анионов (хлориды, нитриты, нитраты, фосфаты) использовали ведущий электролит — 10 мМ SrO_3 , 30 мМ диэтаноламин (ДЭА, “Флука”, Швейцария), 2 мМ цетилтриметиламмония гидроксид (ЦТА-ОН, “Флука”, Швейцария) [23].

Статистическую обработку данных с подсчетом среднего арифметического значения и стандартного отклонения, а также многофакторный, корреляционный анализ проводили по критерию

Спирмена в программе *Statistica 10* (*StatSoft Inc.*, США). Уровень статистической значимости считали достоверными при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально были выбраны 2 группы участников, слюна которых изучалась всеми вышеперечисленными методами. По результатам биolumинесцентного тестирования участники, входящие в первую группу относительно здоровых сотрудников, отличались устойчивой реакцией на нагрузку. Это выражалось в том, что величина остаточного свечения для каждого испытуемого либо всегда увеличивалась после рабочей смены, либо всегда уменьшалась. Поэтому участники первой группы разделились на 2 подгруппы. Для обследуемых первой подгруппы характерно устойчивое повышение уровня остаточного свечения после рабочего дня (рис. 1, А). Для обследуемых второй подгруппы относительно здоровых сотрудников характерно устойчивое понижение величины остаточного свечения после рабочего дня (рис. 1, Б). Измерение концентрации лактата в слюне участников первой группы показало отсутствие физических перегрузок или усталости (рис. 1, А и Б). Такие результаты хорошо согласуются с результатами анкетирования данных работников, где они утверждают, что не испытывают перегрузок на рабочем месте.

Различия для первой и второй подгрупп, возможно, объясняются особенностями окислительно-восстановительного метаболизма организма испытуемых. Схожие результаты были получены при исследовании влияния образцов слюны спортсменов на активность биферментной системы Р + Л. Слюнная жидкость спортсменов классических (анаэробных) видов спорта (конькобежный, легкая атлетика), вызвала повышение остаточной интенсивности свечения Р + Л системы, в отличие от исследованных образцов слюны спортсменов, занимающихся восточными единоборствами (аэробная нагрузка, кунг-фу, айкидо) [24]. Важным было получение стабильного ответа показателя на стрессовую нагрузку.

При исследовании влияния слюны испытуемых второй группы на активность Р + Л системы было выявлено как повышение, так и понижение величины остаточного свечения биферментной биolumинесцентной Р + Л системы после трудового дня (рис. 1, В). При этом содержание лактата в слюне уменьшалось после рабочей смены во всех изученных случаях, что свидетельствовало о наличии физической нагрузки на организм. Такая неустойчивая реакция биolumинесцентной Р + Л системы на добавление слюны испытуемых второй группы может быть следствием большого числа факторов, к которым можно отнести и небольшой опыт работы

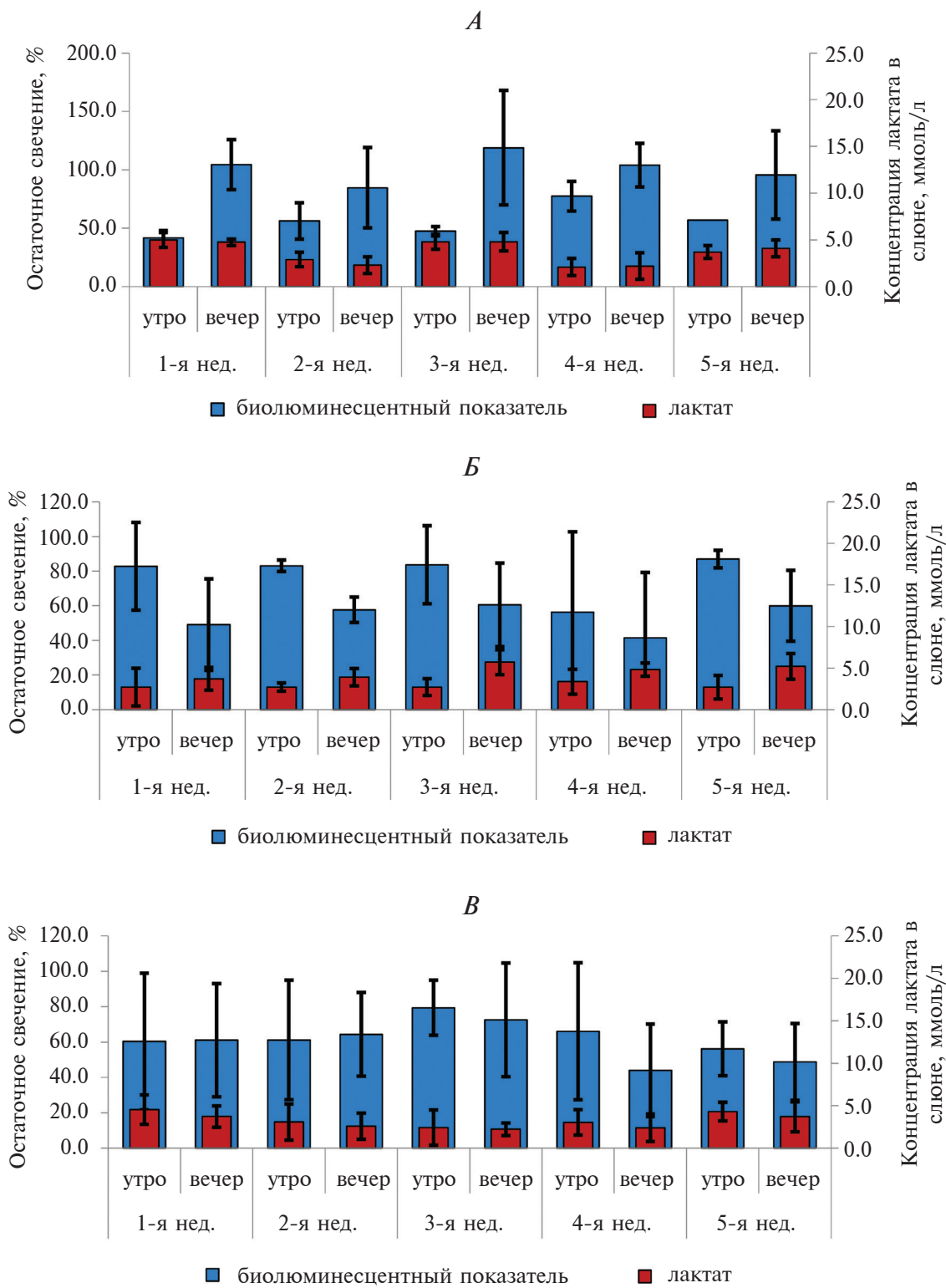


Рис. 1. Изменение усредненного показателя остаточного свечения для слюны и концентрации лактата в слюне до и после рабочей смены в течение 5 нед. у сотрудников, относящихся к 1-й подгруппе (А), 2-й подгруппе (Б) и 3-й группе (В) обследуемых.

в профессии, курение, частое употребление кофе, привычка не завтракать перед сменой и др. Все эти факторы позволяют отнести испытуемых этой группы к группе риска, так как организм участников эксперимента не был адаптирован по разным причинам к трудовым нагрузкам. Положительная корреляция между характеристиками этой группы работников и неустойчивой реакцией на рабочую нагрузку показывает возможности биolumинесцентного теста для выявления профессиональной неуспешности работника.

Таким образом, по результатам биolumинесцентного анализа образцов слюны работников железнодорожного транспорта на активность Р + Л системы была показана возможность первичной экспрессной оценки стрессового состояния организма сотрудника, вызванного выполнением трудовых функций. Продемонстрирована также возможность выявления группы риска по изменению интегрального биolumинесцентного показателя слюнной жидкости, а также мониторинга состояния организма в течение рабочей смены.

Определены условия, снижающие влияние рабочей нагрузки на работников и необходимые для создания эффективных мер профилактики перегрузок и сохранения трудоспособности работников. Биolumинесцентный показатель для слюны после рабочей смены был постоянно повышен или понижен вследствие особенностей окислительно-восстановительного метаболизма организма для стрессоустойчивых работников, которые способны справляться с перегрузками. Величина биolumинесцентного показателя взаимосвязана с пониженной концентрацией лактата, минеральным обменом и продуктами перекисного окисления липидов. При этом концентрация лактата после трудовой нагрузки у женщин в отличие от мужчин всегда понижена, что характеризовало их способность адаптироваться к трудовой нагрузке в течение дня.

Постоянно изменяющийся биolumинесцентный показатель слюны был характерен для работников группы риска, имеющих хронические заболевания и вредные привычки. Изменение биolumинесцентного показателя было взаимосвязано с повышением концентрации лактата, сдвигом pH, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, нарушением баланса “свободные радикалы — АОЗ” и минерального обмена.

Статистический анализ результатов исследования показал, что прогностическими критериями и биомаркерами состояния организма участников под влиянием трудовых нагрузок может быть изменение биolumинесцентного показателя для слюны, коррелирующего с разницей в концентрации лактата в слюне ($r = -0.6$) $p = 0.05$ (разница концентрации лактата повышена для пониженного

биolumинесцентного показателя, и наоборот) и с отклонением в весе ($r = -0.6$) $p = 0.05$ (биolumинесцентный показатель понижен для участников с повышенным индексом массы тела вследствие высокой концентрации холестерина и глюкозы) [25]. При этом компонентный состав слюны участников при трудовой нагрузке может содержать пониженную концентрацию мочевины ($r = 0.9$) за счет денатурации белков снижение интенсивности перекисного окисления липидов за счет повышения активности каталазы ($r = -0.8$), вследствие чего понижается концентрация триеновых конъюгатов (продуктов перекисного окисления липидов) ($r = -0.8$), а также концентрация хлоридов ($r = -0.8$) из-за нарушения кислотно-щелочного баланса организма, вызванного наличием вредных привычек, в частности курения.

К участникам, предрасположенным к трудовым перегрузкам, можно отнести людей, у которых частое употребление кофейных напитков связано с обратной зависимостью со стажем работы ($r = -0.5$), степенью утомления ($r = 0.5$) и волнения ($r = -0.5$), вследствие чего понижается концентрация натрия в слюне ($r = -0.9$), что может спровоцировать нервные заболевания. Причиной снижения адаптаций к трудовым нагрузкам может быть курение, вызывающее понижение концентрации нитратов ($r = -0.8$) и повышение концентрации лактата ($r = 0.6$) в слюне.

Пониженная концентрация общего белка ($r = -0.8$), потеря ионов калия ($r = -0.9$), отклонения в весе ($r = -0.8$), связанные с отсутствием завтраков, также являются факторами, увеличивающими влияние на организм трудовых нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, контроль состояния организма участников может быть осуществлен биolumинесцентным ферментативным биотестом. Были выявлены факторы, усиливающие и снижающие влияние трудовых нагрузок на организм, на основе которых возможно создание условий для эффективной работы (временные интервалы для отдыха во время смены, обеспечение завтраком, освещенность рабочего места, температура и кондиционирование, психологическая совместимость и т. п.). Полученные результаты могут быть основой для разработки персонализированного биосенсора для оценки функционального состояния организма у работников, находящихся в напряженных условиях труда.

Предлагаемый подход позволяет также разработать “паспорт здоровья” для каждого работника с учетом полного набора характеристик, когда отклонение от “нормальных” показателей позволяет прогнозировать его профессиональную успешность в условиях воздействия трудовой нагрузки.

Автоматизация анализа может быть сделана в рамках портативной биOLUMИнесцентной лаборатории или путем создания индивидуального биосенсора. Применение биOLUMИнесцентного тестирования с целью динамического контроля функционального состояния работников ОАО “РЖД” будет способствовать повышению качества и эффективности работы на железнодорожном транспорте, снижению профессиональной заболеваемости и рациональному использованию трудовых ресурсов. Предложенный системный подход, разработанный на примере РЖД, может быть использован для контроля трудоспособности и профессионального долголетия в других организациях, где работники подвержены повышенным стрессовым нагрузкам.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет РНФ (грант № 23-25-10039), <https://rscf.ru/project/23-25-10039/> совместно с Красноярским краевым фондом науки (Красноярский край).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом Сибирского федерального университета (Красноярск), протокол № 5 от 11.11.2019 г.

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

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Красноярской железной дороги — филиала ОАО “РЖД” за помощь в проведении экспериментальной части и предоставленные данные.

Данная разработка проведена в рамках соглашения о сотрудничестве по долгосрочной программе развития Российских железных дорог и нацпроектах между ОАО “РЖД” и “СФУ”.

Вклад авторов в публикацию. Г.В. Жукова, О.С. Сутормин, Л.В. Степанова, В.А. Кратасюк — анализ и обобщение результатов исследования, работа с текстом рукописи. Г.В. Жукова — создание модели исследования, планирование исследований, сбор и систематизация данных. О.С. Сутормин — анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы. Л.В. Степанова — проведение экспериментального исследования. В.А. Кратасюк — обоснование концепции исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), разработка методологии исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vetter C., Dashti H.S., Lane J.M. et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK Biobank // *Diabetes Care*. 2018. V. 41. № 4. P. 762.
2. Shan Z., Li Y., Zong G. et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: Results from two large US cohorts of female nurses // *BMJ*. 2018. V. 363. P. k4641.
3. Karasek R., Brisson C., Kawakami N. et al. The Job Content Questionnaire (JCQ): An instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics // *J. Occup. Health Psychol.* 1998. V. 3. № 4. P. 322.
4. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions // *J. Occup. Health Psychol.* 1996. V. 1. № 1. P. 27.
5. Streckfus C., Bigler L. Saliva as a diagnostic fluid // *Oral Dis*. 2002. V. 8. № 2. P. 69.
6. Marvin R.K., Saepoo M.B., Ye S. et al. Salivary protein changes in response to acute stress in medical residents performing advanced clinical simulations: A pilot proteomics study // *Biomarkers*. 2017. V. 22. № 3–4. P. 372.
7. Henckens M.J.A.G., Klumpers F., Everaerd D. et al. Interindividual differences in stress sensitivity: Basal and stress-induced cortisol levels differentially predict neural vigilance processing under stress // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2016. V. 11. № 4. P. 663.
8. Birditt K.S., Tighe L.A., Nevitt M.R., Zarit S.H. Daily social interactions and the biological stress response: Are there age differences in links between social interactions and alpha-amylase? // *Gerontologist*. 2018. V. 58. № 6. P. 1114.
9. Сарф Е.А., Бельская Л.В. Оценка уровня психоэмоционального стресса у обучающихся с использованием биохимического анализа слюны // *Наука и образование сегодня*. 2023. Т. 13. № 4. С. 218.
10. Bel'skaya L., Kosenok V., Sarf E. Chronophysiological features of the normal mineral composition of human saliva // *Arch. Oral Biology*. 2017. V. 82. P. 286.
11. Briguglio G., Teodoro M., Italia S. et al. Salivary biomarkers and work-related stress in night shift workers // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. V. 18. № 6. P. 3184.
12. Feijen S., Tate A., Kuppens K. et al. Monitoring the swimmer's training load: A narrative review of monitoring strategies applied in research // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2020. V. 30. № 11. P. 2037.
13. Maina G., Bovenzi M., Palmas A., Larese Filon F. Associations between two job stress models and measures of salivary cortisol // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2009. V. 82. № 9. P. 1141.
14. Bellingrath S., Weigl T., Kudielka B.M. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion and effort-reward-imbalance // *Biol. Psychol.* 2008. V. 78. № 1. P. 104.

15. Ota A., Mase J., Howteerakul N. et al. The Effort-reward Imbalance work-stress model and daytime salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) among Japanese women // *Sci. Rep.* 2015. V. 4. P. 6402.
16. Kolosova E.M., Sutormin O.S., Shpedt A.A. et al. Bioluminescent-inhibition-based biosensor for fullprofile soil contamination assessment // *Biosensors.* 2022. V. 12. № 5. P. 353.
17. Есимбекова Е.Н., Торгашина И.Г., Калябина В.П., Кратасюк В.А. Ферментативное биотестирование: научные основы и применение // *Современные проблемы экологии.* 2021. Т. 28. № 3. С. 364.
18. Kratasyuk V.A., Stepanova L.V., Ranjan R. et al. A noninvasive and qualitative bioluminescent assay for express diagnostics of athletes' responses to physical exertion // *Luminescence.* 2020. V. 36. № 2. P. 384.
19. Zhukova G.V., Sutormin O.S., Sukovataya I.E. et al. Bioluminescent-triple-enzyme-based biosensor with lactate dehydrogenase for non-invasive training load monitoring // *Sensors.* 2023. V. 23. № 5. P. 2865.
20. Храмов В.А., Савин Г.А. Простой метод определения лактата в биологических жидкостях // *Гигиена и санитария.* 1995. № 4. С. 52.
21. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Биохимия слюны: методы исследования (методическое пособие). Омск: Омскбланкиздат, 2015. 70 с.
22. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии.* 1989. Т. 35. № 1. С. 127.
23. Бельская Л.В. Применение капиллярного электрофореза для определения минерального состава слюны человека // *Бюллетень науки и практики.* 2017. № 2. С. 132.
24. Вышедко А.М., Степанова Л.В., Коленчукова О.А., Кратасюк В.А. Биофизический анализ слюны в оценке функционального состояния организма спортсмена // *Теория и практика физической культуры.* 2019. № 7. С. 65.
25. Мандра Ю.В., Каминская Л.А., Светлакова Е.Н. и др. Динамика изменения биохимического состава слюны под влиянием углеводсодержащих продуктов "Легкого питания" // *Проблемы стоматологии.* 2016. Т. 12. № 4. С. 10.
3. Karasek R., Brisson C., Kawakami N. et al. The Job Content Questionnaire (JCQ): An instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics // *J. Occup. Health Psychol.* 1998. V. 3. № 4. P. 322.
4. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions // *J. Occup. Health Psychol.* 1996. V. 1. № 1. P. 27.
5. Streckfus C., Bigler L. Saliva as a diagnostic fluid // *Oral Dis.* 2002. V. 8. № 2. P. 69.
6. Marvin R.K., Saepoo M.B., Ye S. et al. Salivary protein changes in response to acute stress in medical residents performing advanced clinical simulations: A pilot proteomics study // *Biomarkers.* 2017. V. 22. № 3—4. P. 372.
7. Henckens M.J.A.G., Klumpers F., Everaerd D. et al. Interindividual differences in stress sensitivity: Basal and stress-induced cortisol levels differentially predict neural vigilance processing under stress // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2016. V. 11. № 4. P. 663.
8. Birditt K.S., Tighe L.A., Nevitt M.R., Zarit S.H. Daily social interactions and the biological stress response: Are there age differences in links between social interactions and alpha-amylase? // *Gerontologist.* 2018. V. 58. № 6. P. 1114.
9. Sarf E., Bel'skaya L. [Assessing the level of psycho-emotional stress in students using biochemical analysis of saliva] // *Science for Education Today.* 2023. V. 13. № 4. P. 218.
10. Bel'skaya L., Kosenok V., Sarf E. Chronophysiological features of the normal mineral composition of human saliva // *Arch. Oral Biology.* 2017. V. 82. P. 286.
11. Briguglio G., Teodoro M., Italia S. et al. Salivary biomarkers and work-related stress in night shift workers // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. V. 18. № 6. P. 3184.
12. Feijen S., Tate A., Kuppens K. et al. Monitoring the swimmer's training load: A narrative review of monitoring strategies applied in research // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2020. V. 30. № 11. P. 2037.
13. Maina G., Bovenzi M., Palmas A., Larese Filon F. Associations between two job stress models and measures of salivary cortisol // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2009. V. 82. № 9. P. 1141.
14. Bellingrath S., Weigl T., Kudielka B.M. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance // *Biol. Psychol.* 2008. V. 78. № 1. P. 104.
15. Ota A., Mase J., Howteerakul N. et al. The Effort-reward Imbalance work-stress model and daytime salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) among Japanese women // *Sci. Rep.* 2015. V. 4. P. 6402.
16. Kolosova E.M., Sutormin O.S., Shpedt A.A. et al. Bioluminescent-inhibition-based biosensor

REFERENCES

- for full-profile soil contamination assessment // Biosensors. 2022. V. 12. № 5. P. 353.
17. *Esimbekova E.N., Torgashina I.G., Kalyabina V.P., Kratasyuk V.A.* [Enzymatic biotesting: Scientific basis and application] // *Contemp. Probl. Ecol.* 2021. V. 14. № 3. P. 290.
 18. *Kratasyuk V.A., Stepanova L.V., Ranjan R. et al.* A noninvasive and qualitative bioluminescent assay for express diagnostics of athletes' responses to physical exertion // *Luminescence.* 2020. V. 36. № 2. P. 384.
 19. *Zhukova G.V., Sutormin O.S., Sukovataya I.E. et al.* Bioluminescent-triple-enzyme-based biosensor with lactate dehydrogenase for non-invasive training load monitoring // *Sensors.* 2023. V. 23. № 5. P. 2865.
 20. *Khramov V.A., Savin G.A.* [A simple method for determining lactate in biological fluids] // *Hygiene and Sanitation.* 1995. № 4. P. 52.
 21. *Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K.* [Saliva biochemistry: Research methods]. Methodological guide. Omsk, 2015. P. 70.
 22. *Volchegorskiĭ I.A., Nalimov A.G., Iarovinskiĭ B.G., Lifshits R.I.* [Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood] // *Problems of Medical Chemistry.* 1989. V. 35. № 1. P. 127.
 23. *Bel'skaya L.V.* [Application of capillary electrophoresis to determine the mineral composition of human saliva] // *Bulletin of Science and Practice.* 2017. № 2. P. 132.
 24. *Vyshedko A.M., Stepanova L.V., Kolenchukova O.A., Kratasyuk V.A.* [Benefits of biophysical tests of saliva for athletic functionality rating tests] // *Teor. Prak. Fiz. Kult.* 2019. № 7. P. 22.
 25. *Mandra Yu.V., Kaminskaya L.A., Svetlakova E.N. et al.* [Dynamics of changes in the biochemical composition of saliva under the influence of carbohydrate "fast food" products] // *Actual Problems in Dentistry.* 2016. V. 12. № 4. P. 10.

Forecast of Professional Success of Employee under Stress Factor: A New Approach

G. V. Zhukova^{a, *}, O. S. Sutormin^{a, b}, L. V. Stepanova^a, V. A. Kratasyuk^{a, b, c}

^a*Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia*

^b*Surgut State University, Surgut, Russia*

^c*Institute of Biophysics, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center",
Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russia*

^{*}*E-mail: gvivanova@sfu-kras.ru*

A new personalized approach is proposed to predict the professional suitability of railway transport workers under the influence of stressful factors, based on the study of the effect of salivary fluid of subjects before and after a work shift on the intensity of the glow of the bioenzyme reaction of luminous bacteria: NADH:FMN-oxidoreductase+luciferase. The integral method, which signals the magnitude of the stress effect, is based on changes in saliva components such as lactate, ions and cations, as well as nitrate and sulfate chlorides under the influence of stress. This made it possible to identify, using the example of Russian Railways dispatchers, a risk group and a group of stress-resistant workers, which is important to reduce accidents at Russian Railways. The conditions that reduce the stressful workload necessary for the development of effective measures for the prevention of stressful situations and the preservation of workers' ability to work have been identified.

Keywords: personalized approach, work capacity, work load, stress, railway transport, risk group, health-saving biotechnologies, signaling systems, saliva, bioluminescence, stress factors, accident rate.

УДК 612.8:612.4:612.1

ПОВЫШЕННЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ДОФАМИНА В КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЙ

© 2024 г. Л. К. Добродеева, А. В. Самодова, В. П. Патракеева,
С. Н. Балашова*, М. Ю. Стрекаловская

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, Архангельск, Россия

*E-mail: ifpa-svetlana@mail.ru

Поступила в редакцию 22.04.2024 г.

После доработки 31.05.2024 г.

Принята к публикации 06.06.2024 г.

Многочисленные эффекты дофамина предопределены тем, что он, будучи химическим предшественником норадреналина, секретируется в нервной ткани, в мозговом слое надпочечников, почках, кишечнике, и клетками APUD (апудоциты). Цель работы — изучить эффективность иммунных реакций при повышенных концентрациях дофамина в крови у практически здоровых жителей северных территорий. Проведен анализ результатов иммунологического обследования 1064 практически здоровых людей в возрасте 25—55 лет, проживающих в Архангельской и Мурманской областях, а также в Ненецком автономном округе, Республике Коми и на архипелаге Шпицбергене (пос. Баренцбург). Установлено, что повышенные концентрации дофамина в периферической венозной крови чаще регистрировали у жителей Арктики; в период полярного дня концентрации дофамина выше, чем в зимний период. Повышенные концентрации дофамина в крови у северян ассоциированы со снижением уровня содержания активированных Т-клеток с рецептором к трансферрину и IL-2, Т-хелперов, а также с повышенными концентрациями IL-1 β , TNF- α , кортизола и тироксина. Повышение концентрации дофамина может быть следствием цитокиновой реакции в нервной ткани для торможения чрезмерной рецепторной активности клеток путем повышения концентрации IL-10. Формирование одновременно избытка как центральных, секретируемых гипофизом гормонов, так и периферических, вероятно, обусловлено повышением порога чувствительности гипоталамуса, что связано с увеличением потока интероцептивных импульсов афферентных систем.

Ключевые слова: дофамин, кортизол, тироксин, цитокины, лимфоциты, Арктика.

DOI: 10.31857/S0131164624050107, **EDN:** ANYZYF

Многочисленные эффекты дофамина предопределены тем, что он, будучи химическим предшественником норадреналина, секретируется и в нервной ткани, и в мозговом слое надпочечников, а также в почках, кишечнике, и клетками APUD (апудоциты).

Дофамин продуцируют нейроны паравентрикулярных и серобугорных ядер, расположенных в медио-базальной части гипоталамуса. Моноамины дофамин, серотонин и норадреналин регулируют инкрецию рилизинг-факторов гипоталамусом, обеспечивая тем самым регуляцию секреторной деятельности аденогипофиза. Связь гипоталамических ядер с гипофизом осуществляется посредством нейросекреторных путей, по которым вдоль

аксонов продвигаются секреты нейронов гипоталамических ядер отдельно в переднюю и заднюю доли гипофиза. Парагипофизарную регуляцию гипофиз осуществляет по вегетативным нервным путям. В центральной нервной системе (ЦНС) дофамин и норадреналин обнаруживают в достаточно высоком содержании, в то время как адреналин присутствует в очень низких концентрациях. Катехоламины, секретируемые нейронами, попадают в общую циркуляцию нервной ткани, где быстро инактивируются катехол-О-метилтрансферазой и моноаминооксидазой, часть их поглощается терминальными окончаниями нейронов и депонируется в их везикулах. Циркулирующие в нервной ткани катехоламины не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Являясь одним из основных нейромедиаторов передачи нервного возбуждения в подкорковых образованиях мозга, в частности в базальных ганглиях, дофамин регулирует функциональную эффективность преганглионарных и постганглионарных нейронов. Различные центры ствола мозга, иннервирующие симпатические преганглионарные нейроны, взаимосвязаны и получают импульсы прямо из нескольких частей ЦНС, включая ростральный, вентролатеральный продолговатый мозг, хвостатые ядра шва и гипоталамус, в том числе паравентрикулярное ядро и латеральный гипоталамус.

Образование дофамина крови и его метаболизм происходят в основном в желудочно-кишечном тракте. Более 75% дофамин-сульфата плазмы образуется при сульфо-конъюгации дофамина, который в свою очередь синтезируется из диоксифенилаланина (L-ДОФА) энтерохромаффинными клетками пищеварительного тракта. Секретируемый в кишечнике и почках дофамин вовлечен в регуляцию функций желудочно-кишечного тракта и почек, участвует в вазодилатации сосудов, увеличивает объем фильтрации. Введенный внутривенно дофамин расширяет коронарные, почечные и мезентериальные сосуды, уменьшая сопротивление и увеличивая кровоток. Повышенные концентрации дофамина в крови вызывают спазм коронарных сосудов и сосудов желудочно-кишечного тракта, а также почек, снижение артериального давления и ишемические состояния [1]. Дофамин крови не проникает через гематоэнцефалический барьер; время его полужизни не превышает 2 мин, поэтому влияние заканчивается очень быстро, в отличие от пролонгированных эффектов большинства гормонов. Существенную трудность для оценки тонуса вегетативной системы в целом представляет тот факт, что у одного и того же человека в одной системе преобладает симпатическая направленность, а в другой — парасимпатическая [2]. Сравнение обособленной оценки тонуса функциональных каналов и их влияния на висцеральные органы той или иной системы, возможно, поможет получить новые сведения о роли вегетативного сопровождения функциональной активности эффекторных клеток.

У жителей северных территорий нередко регистрируются повышенные концентрации дофамина в крови, наиболее часто они выявляются среди лиц, проживающих и работающих в Арктике. Имеются сведения о влиянии резкой смены фотопериодов на содержание дофамина в крови и повышении его концентраций в период полярного дня [3, 4]. Гемодинамические реакции влияют на эффективность иммунных реакций, изменяя процессы активизации, миграции, рециркуляции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. От состояния сосудистого русла зависят

также уровни распространения иммунного ответа в отдаленные от места аппликации антигена лимфатические образования и активности клиренса продуктов деградации антигена клеточно-опосредованными и антителозависимыми реакциями.

Цель работы — изучить эффективность иммунных реакций при повышенных концентрациях дофамина в крови у практически здоровых жителей северных территорий. Распространенность экологически зависимых северных иммунодефицитов широко известна, предполагается установить роль повышенных концентраций дофамина в крови в механизмах формирования экологически зависимых вторичных иммунодефицитов.

МЕТОДИКА

Проводили анализ результатов иммунологического обследования людей из базы данных Института физиологии природных адаптаций ФГБН ФИЦКИА УрО РАН (г. Архангельск).

Кроме того, обследовали 1064 практически здоровых людей в возрасте 25–55 лет, без вредных привычек, проживающих в Архангельской и Мурманской областях, а также в Ненецком автономном округе, Республике Коми (г. Светлогорск) и на архипелаге Шпицбергене (пос. Баренцбург). Обследование выполняли утром натощак. Кровь брали из вены в вакутайнеры (*Becton Dickinson*, США) с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и с активатором свертывания крови (кремнезем).

Исследования клеточного состава, содержания цитокинов и дофамина производили в одной пробе периферической венозной крови. Количество клеток лейкограммы, моноцитограммы, лимфоцитограммы, нейтрограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Изучено содержание в венозной периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3, CD4, CD25, CD71 методами непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител (“Сорбент”, Россия) и проточной цитометрии на аппарате *Epics XL* (*Beckman Coulter*, США) реактивами *Immunotech a Beckman Coulter Company* (Франция). Содержание дофамина определяли в плазме крови тест-наборами (*IBL*, Германия), в сыворотке крови определяли концентрации тироксина, кортизола, цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-1-бета (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10) реактивами *Bender MedSystems*, (Австрия) методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе *Evolis* (*Bio-Rad*, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ *Statistica 21.0* (*StatSoft Inc.*, США). Результаты представлены в качестве

средней арифметической величины и ошибки средней ($M \pm m$). Критический уровень значимости (p) в работе принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание дофамина и частота регистрации повышенных его концентраций в периферической венозной крови у практически здоровых жителей северных территорий представлены в табл. 1.

Концентрации дофамина в крови у жителей северных территорий колеблются в очень широких пределах: минимальные концентрации составили 0.37 пг/мл, максимальные — 71.26 пг/мл. Средние уровни колебания концентраций дофамина в сыворотке крови обследуемых практически здоровых лиц в пределах $M \pm 1\sigma$ составили 15.92–28.34 пг/мл. В период полярного дня концентрации дофамина выше, чем зимой (соответственно 31.12 ± 1.35 и 10.98 ± 1.89 пг/мл; $p < 0.001$). У жителей Арктики вне зависимости от сезона обследования среднее содержание дофамина в крови выше, чем у лиц, проживающих на Севере, но в более благоприятных климатических условиях (соответственно 25.67 ± 1.84 и 17.89 ± 1.36 пг/мл; $p < 0.001$). Повышенные концентрации дофамина в крови регистрировали в среднем в $8.33 \pm 2.25\%$; они чаще выявляются у жителей Арктики (соответственно 11.14 ± 1.23 и $4.78 \pm 0.81\%$; $p < 0.001$).

Повышение в периферической крови содержания дофамина ассоциировано с дефицитом

циркулирующих зрелых форм Т-клеток и активированных их фенотипов с рецепторами к трансферрину (CD71) и к IL-2 (CD25); в меньшей степени указанная закономерность выявляется относительно содержания Т-хелперов (CD4+) (табл. 2).

Совпадение повышения концентрации дофамина и дефицита циркулирующих в крови зрелых Т-клеток у одного и того же человека установлено в 95% случаев, совпадение повышенных концентраций дофамина и снижение содержания активированных Т-клеток (CD71+ и CD25+) было значительным (87.50 и 77.50%). При повышенных концентрациях дофамина в 45.50% регистрировали дефицит Т-хелперов (CD4+). Зависимость выявленной иммунодепрессии от повышенных концентраций дофамина в крови статистически достоверна ($r = 0.83; 0.75; 0.78; 0.69$). Снижение концентраций циркулирующих в крови зрелых Т-клеток и их активированных фенотипов на фоне повышенных концентраций в крови дофамина в ряде случаев совпадает с лимфопенией (17.50%) и снижением содержания зрелых моноцитов в составе структуры моноцитограммы (соответственно 0.65 ± 0.09 и $1.13 \pm 0.06\%$; $p < 0.01$), без заметных изменений в содержании нейтрофильных гранулоцитов и нейтрограммы.

Как известно, реакции снижения концентраций циркулирующих лимфоцитов и моноцитов на фоне повышения содержания нейтрофильных гранулоцитов характерны для влияния глюкокортикоидов (табл. 3).

Таблица 1. Содержание и частота регистрации повышенных концентраций дофамина в периферической венозной крови у практически здоровых взрослых жителей Европейского Севера и Арктики РФ

Практически здоровые взрослые жители (n — количество обследованных)	Средние концентрации дофамина, пг/мл	Концентрации дофамина > 30 пг/мл, кол-во (%)	Источник
Светлогорск, Коми Р. ($n = 89$), июль	29.43 ± 1.72	11 (12.39)	[5]
Ненецкий АО ($n = 168$), июль	24.69 ± 0.61	19 (11.31)	[6]
Ненецкий АО ($n = 103$), декабрь	60.95 ± 6.43	28 (27.18)	[7]
Архангельск ($n = 47$)	31.87 ± 3.21	Нет данных	[8]
Архангельская обл. ($n = 134$)	37.96 ± 1.25	17 (12.42)	
Архангельск ($n = 121$, муж.)	62.02 ± 8.51	10 (8.26)	[4]
Архангельск ($n = 70$)	32.41 ± 3.83	5 (7.14)	
Архангельская обл. ($n = 121$)	18.24 ± 1.65	5 (2.42)	[3]
Арктика ($n = 123$), декабрь	26.24 ± 1.85	11 (8.94)	[3]
Шпицберген ($n = 30$)	23.58 ± 3.24	7 (23.33)	
До общего охлаждения ($n = 29$)	17.02 ± 1.51	1 (3.45)	
После общего охлаждения ($n = 29$)	18.41 ± 2.01	7 (24.13)	

Таблица 2. Частота регистрации дефицита содержания циркулирующих в периферической венозной крови Т-лимфоцитов на фоне повышенных концентраций дофамина у практически здоровых взрослых жителей Европейского Севера и Арктики РФ

Практически здоровые взрослые жители (n – количество обследованных)	Концентрации дофамина > 30 пг/мл, кол-во (%)	Частота регистрации дефицита Т-клеток, кол-во (%)			
		CD3+ < 1.0 × 10 ⁹ /л	CD71+ < 0.4 × 10 ⁹ /л	CD25+ < 0.4 × 10 ⁹ /л	CD4+ < 0.4 × 10 ⁹ /л
Республика Коми (n = 89)	11 (12.39)	11 (12.39) / 11	13(14.61) / 10	9 (10.11) / 8	6 (6.74) / 3
Ненецкий АО (n = 85)	8 (9.41)	13 (15.29) / 8	7 (8.24) / 6	7 (8.24) / 5	9 (10.59) / 4
Арктика (n = 123)	11 (8.94)	15 (12.20) / 10	19(15.48) / 10	21 (17.20) / 9	18 (14.63) / 6
Архангельск (n = 70)	5 (7.14)	9 (12.86) / 5	11 (15.71) / 4	9 (7.44) / 4	5 (7.14) / 3
Архангельская обл. (n = 121)	5 (2.42)	16 (13.22) / 4	7 (5.79) / 5	6 (4.96) / 5	4 (3.31) / 2
Среднее, %	8.06 ±2.31	13.19 ±1.97**	11.97 ±1.32**	15.27 ±2.83***	8.48 ±1.85
Кол-во / % совпадений	40	38 / 95	35 / 87.50	31 / 77.50	28 / 45.50

Примечание: ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. Жирным шрифтом выделены количество случаев и % совпадения повышенных концентраций в крови дофамина и дефицита содержания клеток.

Повышенные концентрации в крови дофамина ассоциированы с увеличением уровня содержания кортизола и тироксина. Для получения статистической значимости выявленной закономерности проведен выборочный анализ частоты случаев повышенных концентраций кортизола и тироксина в крови только среди лиц с повышенными уровнями содержания дофамина (в табл. 3 отмечены жирным шрифтом). У 89 чел. с повышенными концентрациями в крови дофамина увеличены концентрации кортизола у 64 обследуемых и у 52 – тироксина (соответственно 71.91 и 58.43%; $r = 0.76$ и 0.68).

Концентрации цитокинов, превышающие пределы физиологического содержания (> 20 пг/мл) в периферической крови, у практически здоровых обследуемых людей встречались очень редко. Из аналитической обработки такие единичные случаи были исключены. Сравнение наличия цитокиновой реакции на фоне повышенных концентраций в крови дофамина проводили, учитывая

относительно высокие уровни содержания цитокинов (табл. 4).

Как видно из представленных данных в табл. 4, заметная взаимосвязь установлена между повышенными концентрациями дофамина и двух цитокинов IL-1 β и IL-10 с совпадением в 81.48 и 70.37%. Средние концентрации IL-1 β в крови у лиц с повышенным содержанием дофамина были выше по сравнению с таковыми у лиц с уровнями содержания дофамина в пределах нормы (соответственно 6.56 ± 0.36 и 2.63 ± 0.09 пг/мл; $p < 0.001$). Подобная закономерность выявлена и относительно различий в содержании IL-10 в крови (соответственно 6.93 ± 0.72 и 4.81 ± 0.09 пг/мл; $p < 0.01$). Статистически значимых различий содержания в крови IL-6 и TNF- α у обследуемых лиц указанных групп не установлено (соответственно 5.42 ± 0.68 и 4.93 ± 0.08 пг/мл, а также 6.34 ± 0.83 и 7.18 ± 0.65 пг/мл).

Таблица 3. Частота регистрации повышенных концентраций в периферической венозной крови дофамина, кортизола и тироксина у практически здоровых взрослых жителей Европейского Севера и Арктики РФ

Практически здоровые взрослые жители (<i>n</i> – количество обследованных)	Частота регистрации повышенных концентраций, к-во (%)			Источник
	дофамин > 30 пг/мл	кортизол > 690 нмоль/л	тироксин > 154 нмоль/л	
Республика Коми (<i>n</i> = 89)	11 (12.39)	9 (10.11); 6	7 (7.87); 5	[9]
Ненецкий АО (<i>n</i> = 168)	19 (11.31)	15 (8.93); 13	16 (9.52); 9	[6]
Архангельская обл. (<i>n</i> = 369)	29 (7.86)	24 (6.51); 21	29 (7.85); 17	[9, 10]
Архангельск (<i>n</i> = 121, муж.)	9 (7.44)	11 (9.09); 8	9 (7.44); 5	[4]
Архангельск (<i>n</i> = 70)	5 (7.14)	6 (8.57); 5	4 (5.71); 4	
Архангельская обл. (<i>n</i> = 121)	5 (2.42)	6 (4.96); 4	8 (6.61); 4	[3]
Арктика (<i>n</i> = 123)	11 (8.94)	8 (6.51); 7	8 (6.51); 8	[3]
Среднее, %	8.33 ±2,25	7.82 ±1,93	7.36 ±2.11	
Кол-во / % совпадений	89	64 / 71.91	52 / 58.43	

Примечание: жирным шрифтом выделены количество случаев и % совпадения повышенных концентраций в крови дофамина и гормонов.

Таблица 4. Частота регистрации высоких концентраций IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10 в периферической венозной крови у практически здоровых взрослых жителей Европейского Севера и Арктики РФ на фоне повышенных концентраций дофамина

Практически здоровые взрослые жители (<i>n</i> – количество обследованных)	Частота регистрации относительно высоких концентраций цитокинов в сыворотке крови у лиц с повышенными концентрациями дофамина, кол-во (%)				
	дофамин > 30 пг/мл	IL-1β > 5 пг/мл	IL-6 > 5 пг/мл	TNF-α > 5 пг/мл	IL-10 > 5 пг/мл
Арктика (<i>n</i> = 62)	9 (14.52)	6 (9.67)	2 (4.28)	4 (6.45)	7 (11.29)
Шпицберген (<i>n</i> = 30)	7 (23.33)	7 (23.33)	2 (6.67)	2 (6.67)	5 (16.67)
Архангельск (<i>n</i> = 29)	3 (10.34)	3 (10.34)	1 (3.45)	1 (3.45)	2 (6.89)
Архангельская обл. (<i>n</i> = 70)	8 (2.42)	6 (8.57)	2 (2.89)	3 (4.29)	5 (7.14)
Всего (<i>n</i> = 191)	27	22	7	10	19
Средний %	(14.14 ±5.32)	(11.52 ±4.25)	(3.66 ±1.17)	(5.24 ±0.86)	(9.95 ±1.45)
% совпадений		81.48	25.93	37.04	70.37

Примечание: жирным шрифтом выделены количество случаев и % совпадения повышенных концентраций в крови дофамина и цитокинов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышенные концентрации в крови дофамина взаимосвязаны со снижением концентрации циркулирующих активированных Т-лимфоцитов и клеток с рецептором к трансферрину. Трансферриновый рецептор наиболее часто обнаруживают на быстро делящихся клетках, на незрелых клетках

и в тканях плаценты, во всех случаях повышенной потребности клетки в кислороде [11]. Появление рецептора к трансферрину на мембране клетки происходит при необходимости дополнительного поступления железа, стимулируется стрессом и антигенным воздействием, обеспечивая дифференцировку Т-клеток [12]. Сразу после появления на

мембране лимфоцита рецептора к трансферрину клетки начинают секретировать IL-2, параллельно с увеличением концентрации Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2 (CD25). Ингибция Т-клеточной активизации под влиянием больших концентраций дофамина в крови может быть результатом гемодинамической реакции.

Секретируемый в кишечнике и почках дофамин крови участвует в вазодилатации сосудов, увеличивая объем фильтрации, расширяя коронарные, почечные и мезентериальные сосуды, уменьшая сопротивление сосудов и увеличивая кровоток. Большие дозы дофамина, напротив, вызывают спазм коронарных сосудов, ишемию миокарда, тахикардию, аритмию, вазоконстрикцию сосудов почек и гастроинтерстициальной системы [1], выброс нейромодуляторов и нейротрансмиттеров симпатических нервов мышечной оболочки артериоло-венулярных анастомозов [13]. Направление кровотока через артериоло-венулярные анастомозы, минуя капиллярное русло, обуславливает гипоксию тканей и трофическую недостаточность капилляров [14].

Высвобождению катехоламинов из везикул нервных клеток способствуют реакции повышения концентрации IL-1 β [15]. Известно, что IL-1 β и TNF- α вызывают увеличение секреции кортикотропин-рилизинг-гормона и секреции моноаминов в гипоталамусе, преимущественно дофамина и норадреналина [16]. Повышение секреции кортикотропин-релизинга стимулирует секрецию интерлейкинов клетками микроглии [17], что, в свою очередь, дополнительно усиливает секрецию дофамина. Нейроны и клетки глии, как и любые другие клетки, при малейшей угрозе повреждения секретуют интерлейкины, в том числе IL-1 β , TNF- α и IL-6 [18]. В эксперименте на животных показано, что интерлейкины изменяют содержание дофамина, ацетилхолина, норадреналина и серотонина, а IL-10 влияет на содержание триптофана [19]. Увеличение концентраций IL-10 обеспечивает адекватный обстоятельствам уровень цитокинов путем подавления чрезмерного синтеза провоспалительных интерлейкинов и иммуноглобулинов [20].

Выработка IL-10 требует более сильной стимуляции, чем для секреции IL-1 β , IL-6 и TNF- α ; порог, требуемый для влияния этого цитокина на пролиферацию Т-клеток, значительно выше того, который необходим для сохранения клеточной популяции [21, 22]. Повышение концентрации IL-10, который является основным естественным ингибитором иммунной реакции путем снижения экспрессии генов дифференцировочных молекул Т- и В-лимфоцитов, свидетельствует о значимом влиянии реакции со стороны IL-1 β , несмотря на ее нерезкую выраженность в периферической крови [23, 24]. Возможно, повышение концентрации в крови дофамина является следствием цитокиновой

реакции в нервной ткани для сохранения адаптивного уровня цитокинов торможением чрезмерной рецепторной активности клеток путем повышения концентрации IL-10.

Реакция снижения концентрации циркулирующего пула лимфоцитов сопровождается изменениями структуры моноцитогаммы и нейтрограммы [25] и была похожа на гематологические реакции под влиянием глюкокортикоидов. Известно, что внутривенное введение катехоламинов тоже снижает концентрации циркулирующих лимфоцитов и моноцитов, подавляя их пролиферативную активность; правда, влияние катехоламинов по сравнению с таковым действием кортизола менее выражено и менее продолжительно [26]. Механизмы формирования лимфопении и моноцитопении под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидов до сих пор не ясны. Возможно это разрушение лимфоцитов (апоптоз, аутофагия, программированный некроз) либо изменение миграции моноцитов и лимфоцитов. Однако уровень разрушения лимфоцитов у практически здоровых людей не так уж велик, даже при стрессовом, токсическом, радиационном и антигенном воздействии он колеблется в пределах 1.6—4% клеток [27, 28]. К тому же у северян значительно увеличено содержание кортизолрезистентных лимфоцитов [29]. Что касается миграционных процессов, то кортизол и катехоламины, как известно, активируют процессы восстановления сниженного циркулирующего пула клеток крови перераспределением клеток из пристеночного пула и депо.

Вазомоторная реакция при повышенных концентрациях дофамина с признаками ишемии сердца и мозга возникает в результате тонической деятельности постганглионарных симпатических нейронов. Резко выраженная смена фотопериодов на Севере обуславливает значительные изменения активности автономной нервной системы (АНС): летом активируется симпатический тонус, в период полярной ночи преобладают реакции парасимпатического характера [30, 31]. Увеличение продолжительности светового дня и недостаточность солнечной радиации после первоначально возбуждающего действия на психоэмоциональную сферу могут приводить к повышению личностной и ситуационной тревожности с увеличением содержания катехоламинов и кортикостероидов в крови [32, 33].

Когда истощаются энергетические ресурсы и снижается внутриклеточный рН, как при ишемии или гипоксии, происходит быстрый и существенный выход катехоламинов из везикул. Формирование северной тканевой гипоксии обусловлено изменениями на всех этапах доставки кислорода, начиная с внешнего дыхания, и до потребления его тканями [34]. Фактически любое раздражение, требующее увеличения кислородной емкости крови,

вовлекает в защитные процессы секрецию катехоламинов [35].

Фоновая, или тоническая, активность мозга непрерывным потоком разрядов из центральных и периферических образований к эффекторным висцеральным органам создает определенный уровень активности в эффекторных структурах [36]. Уровень нейрогенного тонуса определяет порог чувствительности рецепторных структур различных клеток и обеспечивает способность эффекторных клеток к двойной направленности ответа — повышению и понижению активности в зависимости от их трофического обеспечения [37].

Территория трофического обеспечения ограничена зоной влияния прекапиллярного сосуда, от которого отходят ответвления капилляров, снабженные прекапиллярными сфинктерами, способными регулировать просвет, перекрытие капилляров и посткапиллярного сосуда, переходящего в венулу. Регуляция количества функционирующих капилляров, мигрирующих через стенку сосуда клеток крови, величину атриовенозной фильтрации, минуя капилляры, обеспечивается вегетативной нервной системой (ВНС). Эфферентные и афферентные волокна ВНС имеют очень большую скорость проведения единиц сигналов — до 120 м/с, что создает условия для огромного спектра восходящих и нисходящих влияний. Ритмическая активность в вегетативных нервах может возрастать до 49%, а при затяжном стрессе (голод, роды) — до 85%. На пресинаптическом уровне дофамин модулирует везикулярное выделение основных нейротрансмиттеров, в том числе глутамата, ацетилхолина и глицина из пресинаптических окончаний и тем самым суммарно смещает баланс между синаптическим возбуждением и торможением.

Ткани мозга могут активно поглощать вазомоторные амины и накапливать их против химического градиента. Увеличение секреции дофамина у практически здоровых северян возможно в результате повышения порога чувствительности гипоталамуса к факторам воздействия среды, что может делать регуляцию по механизму обратной связи недостаточно эффективной. Повышение гипоталамического порога или снижение уровня активности гипоталамического торможения обуславливает адаптивные и компенсаторные реакции для сохранения постоянства внутренней среды организма, несмотря на влияние факторов внешней среды. Благодаря такой компенсации в организме может формироваться одновременно избыток как центральных секретируемых аденогипофизом гормонов, так и периферических.

В ядрах гипоталамуса образуются пептидные гормоны — либерины и статины, поступающие в воротную систему гипофиза. Среди статинов дофамин является главным физиологическим

регулятором секреции либеринов [38–40]. Кроме дофамина подавляют секрецию либеринов в гипоталамусе серотонин, стимуляторы дофаминовых рецепторов нейротрансмиттеры типа опиоидных пептидов, субстанция Р и γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Известно, что все эти биологически активные вещества участвуют в формировании процессов центрального торможения, что практически всегда сочетается с избытком секреции гормонов на периферии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные концентрации дофамина в периферической венозной крови у практически здоровых взрослых северян регистрировали в среднем в $8.33 \pm 2.25\%$; чаще у жителей Арктики (соответственно 11.14 ± 1.23 и $4.78 \pm 0.81\%$); в период полярного дня концентрации дофамина выше, чем зимой (соответственно 31.12 ± 1.35 и 10.98 ± 1.89 пг/мл; $p < 0.001$). Повышенные концентрации дофамина в крови у северян ассоциированы со снижением концентраций активированных Т-клеток с рецептором к трансферрину и IL-2, Т-хелперов (CD3+CD4+) и повышенными концентрациями IL-1 β , TNF- α , кортизола и тироксина. Формирование одновременно избытка как центральных, секретируемых аденогипофизом гормонов, так и периферических обусловлено повышением порога чувствительности гипоталамуса, что связано с увеличением потока интероцептивных импульсов афферентных систем. В ЦНС в ответ на возбуждение активизируется процесс продукции ингибирующих секрецию кортикотропин-релизинг-фактора трансммиттеров; АНС отвечает на это секрецией периферических катехоламинов. В результате такого временного торможения активности мозга под их влиянием и продуктов их деградации усиливаются энергетические процессы, повышается обеспечение тканей головного мозга кислородом, повышается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение и клиренс токсических продуктов обмена. Практически все эти медиаторы осуществляют свои эффекты во взаимодействии с дофамином. Таким образом, нейротрансмиттеры, гормоны и цитокиновая сеть участвуют в организации интегративной системы регуляции гомеостаза.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУ Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН (Архангельск) “Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург, арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)” (гос. регистрация № 122011800217-9).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены комиссией по биомедицинской этике при Федеральном исследовательском центре комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН (Архангельск), протокол № 5 от 11.02.2022 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. He D., Ren H., Wang H. et al. Effect of D4 Dopamine Receptor on Na⁺-K⁺-ATPase Activity in Renal Proximal Tubule Cells // *Cardiol. Discov.* 2023. V. 3. № 1. P. 24.
2. Четвериков Н.С. Лекции по клинике вегетативной нервной системы. М.: МИД СССР, 1948. 183 с.
3. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Балашова С.Н., Пашинская К.О. Особенности взаимосвязи регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у здоровых и больных ишемической болезнью сердца, проживающих на Европейском Севере и в Арктике РФ // *Клиническая медицина.* 2023. Т. 101. № 2–3. С. 116.
4. Зябишева В.Н., Типисова Е.В., Елфимова А.Э. и др. Типологические изменения уровней дофамина, кортизола и тиреоидных гормонов у мужчин г. Архангельска // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023. Т. 43. № 6. С. 63.
5. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование Архангельской области. Архангельск: Департамент здравоохранения администрации Архангельской области, 1997. 68 с.
6. Добродеева Л.К., Ткачев А.В. Характер нейрогормональной регуляции у жителей в районе возможного радиоактивного загрязнения / *Экологические проблемы Европейского Севера.* Екатеринбург: УрО РАН, 1996. С. 145.
7. Аликина В.А., Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Елфимова А.Э. Содержание половых гормонов при различных уровнях дофамина в крови кочевых и поселковых мужчин, проживающих в Арктической зоне Российской Федерации // *Проблемы репродукции.* 2023. Т. 29. № 2. С. 116.
8. Репина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // *Экология человека.* 2008. № 2. С. 30.
9. Добродеева Л.К., Суслонova Г.А., Московская Н.Б., Евсеева И.В. Нормативы содержания гормонов в сыворотке крови жителей Севера Европейской территории СССР. Архангельск: Арханг. обл. отдел здравоохранения, 1991. 12 с.
10. Московская Н.Б., Суслонova Г.А., Добродеева Л.К. Индивидуальная магнитная чувствительность и гормональный статус у жителей Севера Европейской территории РСФСР / *Медико-биологические и экологические проблемы развития Севера: тезисы докладов VIII зон. науч.-практ. конф. молодых ученых-медиков.* Архангельск, 1992. С. 86.
11. Das B.K., Wang L., Fujiwara T. et al. Transferrin receptor 1-mediated iron uptake regulates bone mass in mice via osteoclast mitochondria and cytoskeleton // *Elife.* 2022. V. 11. P. e73539.
12. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.Г. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК, 2000. 537 с.
13. Daanen H.A., Koedam J., Cheung S.S. Trainability of cold induced vasodilatation in fingers and toes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 7. P. 2595.
14. Понов М.В. Динамика перестройки микроциркулярного русла у рабочих, подвергавшихся длительному охлаждению конечностей / *Вопросы акклиматизации и практического здравоохранения.* Архангельск, 24–25 декабря 1980 г. Тезисы научной конференции. Архангельск, 1981. С. 45.
15. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future // *Immunity.* 2013. V. 39. № 6. P. 1003.
16. Hogg N., Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leucocyte trafficking // *Immunology Today.* 1995. V. 16. № 7. P. 327.
17. Yang Y., Hahn E., Kim Y. et al. Regulation of IL-18 expression by CRH in mouse microglial cells // *Immunol. Lett.* 2005. V. 98. № 2. P. 291.
18. Yang L., Jones N.R., Blumbergs P.C. et al. Severity-dependent expression of pro-inflammatory cytokines in traumatic spinal cord injury in the rat // *J. Clin. Neurosci.* 2005. V. 12. № 3. P. 276.
19. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 619 с.
20. Шерстобоев Е.Ю., Бабенко А.П. Модуляция выработки цитокинов адrenomimetиками на фоне стресса и антигенного воздействия // *Цитокины и воспаление.* 2007. Т. 6. № 3. С. 40.
21. Dehus O., Bunk S., von Aulock S., Hermann C. IL-10 release requires stronger toll-like receptor 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299) Gly on IL-10 release // *Immunobiology.* 2008. V. 213. № 8. P. 621.
22. Wilke C.M., Wei S., Wong L. et al. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon-γ

- // Cancer Immunol. Immunother. 2011. V. 60. № 11. P. 1529.
23. *Rasquinha M.T., Sur M., Lasrado N., Reddy J.* IL-10 as a Th2 cytokine: Differences between mice and humans // J. Immunol. 2021. V. 207. № 9. P. 2205.
 24. *Barbeiro D.F., Barbeiro H.V., Faintuch J. et al.* B-1 cells temper endotoxemic inflammatory responses // Immunobiology. 2011. V. 216. № 3. P. 302.
 25. *Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Добродеев К.Г.* Нейтропения и регуляция иммунитета у человека в условиях Арктики. Екатеринбург: УрО РАН, 2021. 198 с.
 26. *Reiske L., Schmucker S., Pfaffinger B. et al.* Intravenous infusion of cortisol, adrenaline or noradrenaline alters porcine immune cell numbers and promotes innate over adaptive immune functionality // J. Immunol. 2020. V. 204. № 12. P. 3205.
 27. *Ставинская О.А., Репина В.П.* Взаимосвязь процессов апоптоза, пролиферации лимфоцитов и уровней гормонов у практически здоровых мужчин // Экология человека. 2009. № 7. С. 47.
 28. *Ставинская О.А.* Изменение активности апоптоза лимфоцитов при кратковременном общем охлаждении человека. Взаимосвязь с уровнем иммунного фона // Вестник уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15. № 2. С. 309.
 29. *Dobrodeeva L.K., Tkachev A.V., Senkova L.V.* Immunological reactivity in general refrigerating conditions with high cortisol concentration in blood / The Second AMAP International Symposium on Environmental Pollution of the Arctic: Extended Abstracts. Rovaniemi. Finland. AMAP Report, 2002. V. 2. P. 20.
 30. *Кандрор И.С.* Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере. М.: Медицина, 1968. 280 с.
 31. *Пиньковская Э.Я.* Особенности изменений вегетативной нервной системы в процессе акклиматизации на Севере / Особенности патологии вегетативной нервной системы на Севере. Тезисы научной конференции. Архангельск, 15–16 июня 1972 г. Архангельск, 1972. С. 95.
 32. *Кочан Т.И., Шадрин В.Д., Потолыцина Н.Н. и др.* Комплексная оценка влияния условий Севера на обмен веществ, физиологическое и психоэмоциональное состояние человека // Физиология человека. 2008. Т. 34. № 3. С. 106.
 33. *Busceti C.L., Ferese R., Bucci D. et al.* Corticosterone Upregulates Gene and Protein Expression of Catecholamine Markers in Organotypic Brainstem Cultures // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 12. P. 2901.
 34. *Ким Л.Б.* Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015. 216 с.
 35. *Fikenzer S., Fikenzer K., Laufs U. et al.* Effects of cardioselective beta-blockade on plasma catecholamines and performance during different forms of exercise // J. Sports Med. Phys. Fitness. 2020. V. 60. № 4. P. 643.
 36. *Соколов Е.Н.* Природа фоновой ритмики коры больших полушарий / Основные вопросы электрофизиологии ЦНС. Киев: Изд-во Акад. наук УССР, 1962. С. 157.
 37. *Ажупа Я.И.* Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. М.: Наука, 1976. 439 с.
 38. *Marciano de Cotte D., De Menezes C.E., Bennett G.W., Edwardson J.A.* Dopamine stimulates the degradation of gonadotropin releasing hormone by rat synaptosomes // Nature. 1980. V. 283. № 5746. P. 487.
 39. *Colthorpe K.L., Nalliah J., Anderson S.T., Curlew J.D.* Adrenoceptor subtype involvement in suppression of prolactin secretion by noradrenaline // J. Neuroendocrinol. 2000. V. 12. № 4. P. 297.
 40. *McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M.* Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone // Front. Neuroendocrinol. 2014. V. 35. № 1. P. 42.

REFERENCES

1. *He D., Ren H., Wang H. et al.* Effect of D4 Dopamine Receptor on Na⁺-K⁺-ATPase Activity in Renal Proximal Tubule Cells // Cardiol. Discov. 2023. V. 3. № 1. P. 24.
2. *Chetverikov N.S.* [Lectures on the clinic of the autonomic nervous system]. Moscow: Ministry of Foreign Affairs of the USSR, 1948. 183 p.
3. *Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., Pashinskaya K.O.* Features of the relationship between the levels of regulation of hemodynamics and the activity of immune reactions in healthy and patients with coronary heart disease residents of the European North and the Arctic of the Russian Federation // Clinical Medicine (Russian Journal). 2023. V. 101. № 2–3. P. 116.
4. *Zyabishcheva V.N., Tipisova E.V., Elfimova A.E. et al.* Typological changes in the level of dopamine, cortisol and thyroid hormones in males of Arkhangelsk in the dynamics of year photoperiods // Sib. Sci. Med. J. 2023. V. 43. № 6. P. 63.
5. *Dobrodeeva L.K.* [Immunological zoning of the Arkhangelsk region]. Arkhangelsk: Department of Health of the Arkhangelsk Region Administration, 1997. 68 p.
6. *Dobrodeeva L.K., Tkachev A.V.* [The nature of neurohormonal regulation in residents in the area of possible radioactive contamination / Environmental problems of the European North]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 1996. P. 145.
7. *Alikina V.A., Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Elfimova A.E.* Sex hormone content under different

- levels of dopamine in the blood of nomadic and non-nomadic residents of the Russian Arctic zone // Russian Journal of Human Reproduction. 2023. V. 29. № 2. P. 116.
8. *Repina V.P.* [Influence different concentration of catecholamines on the functions of immunocompetent cells] // *Ekol. Chel. (Hum. Ecol.)* 2008. № 2. P. 30.
 9. *Dobrodeeva L.K., Suslonova G.A., Moskovskaya N.B., Evseeva I.V.* [Standards of hormone content in blood serum of residents of the North of the European territory of the USSR]. Arkhangelsk: Arkhangelsk region Department of Health, 1991. 12 p.
 10. *Moskovskaya N.B., Suslonova G.A., Dobrodeeva L.K.* [Individual magnetic sensitivity and hormonal status in residents of the North of the European territory of the RSFSR / Biomedical and environmental problems of the development of the North: abstracts of the reports of the thesis of the VIII scientific and practical conference of young medical scientists]. Arkhangelsk, 1992. P. 86.
 11. *Das B.K., Wang L., Fujiwara T. et al.* Transferrin receptor 1-mediated iron uptake regulates bone mass in mice via osteoclast mitochondria and cytoskeleton // *Elife*. 2022. V. 11. P. e73539.
 12. *Kudrin A.V., Skalny A.V., Zhavoronkov A.G. et al.* [Immunopharmacology of trace elements]. M.: KMK, 2000. 537 p.
 13. *Daanen H.A., Koedam J., Cheung S.S.* Trainability of cold induced vasodilatation in fingers and toes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 7. P. 2595.
 14. *Popov M.V.* [Dynamics of the restructuring of the microcirculatory bed in workers subjected to prolonged cooling of the limbs / Issues of acclimatization and practical health care]. Arkhangelsk, December 24-25, 1980. Abstracts of the scientific conference. Arkhangelsk, 1981. P. 45.
 15. *Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.* The interleukin-1 family: back to the future // *Immunity*. 2013. V. 39. № 6. P. 1003.
 16. *Hogg N., Berlin C.* Structure and function of adhesion receptors in leucocyte trafficking // *Immunology Today*. 1995. V. 16. № 7. P. 327.
 17. *Yang Y., Hahn E., Kim Y. et al.* Regulation of IL-18 expression by CRH in mouse microglial cells // *Immunol. Lett.* 2005. V. 98. № 2. P. 291.
 18. *Yang L., Jones N.R., Blumbergs P.C. et al.* Severity-dependent expression of pro-inflammatory cytokines in traumatic spinal cord injury in the rat // *J. Clin. Neurosci.* 2005. V. 12. № 3. P. 276.
 19. *Zaichik A.Sh., Churilov L.P.* [Fundamentals of general pathology]. St. Petersburg: Ecology Business Informatics, 1999. 619 p.
 20. *Sherstoboyev E.Yu., Babenko A.P.* [Modulation of cytokine production by adrenergic agonists under stress and antigenic stimulation] // *Cytokines and Inflammation*. 2007. V. 6. № 3. P. 40.
 21. *Dehus O., Bunk S., von Aulock S., Hermann C.* IL-10 release requires stronger toll-like receptor 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299) Gly on IL-10 release // *Immunobiology*. 2008. V. 213. № 8. P. 621.
 22. *Wilke C.M., Wei S., Wong L. et al.* Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- γ // *Cancer Immunol. Immunother.* 2011. V. 60. № 11. P. 1529.
 23. *Rasquinha M.T., Sur M., Lasrado N., Reddy J.* IL-10 as a Th2 cytokine: Differences between mice and humans // *J. Immunol.* 2021. V. 207. № 9. P. 2205.
 24. *Barbeiro D.F., Barbeiro H.V., Faintuch J. et al.* B-1 cells temper endotoxemic inflammatory responses // *Immunobiology*. 2011. V. 216. № 3. P. 302.
 25. *Dobrodeeva L.K., Balashova S.N., Dobrodeev K.G.* [Neutropenia and regulation of immunity in humans in Arctic conditions]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2021. 198 p.
 26. *Reiske L., Schmucker S., Pfaffinger B. et al.* Intravenous infusion of cortisol, adrenaline or noradrenaline alters porcine immune cell numbers and promotes innate over adaptive immune functionality // *J. Immunol.* 2020. V. 204. № 12. P. 3205.
 27. *Stavinskaya O.A., Repina V.P.* [Interrelation of processes apoptosis, proliferation lymphocyte and levels of hormones at practically healthy men] // *Ekol. Chel. (Hum. Ecol.)* 2009. № 7. P. 47.
 28. *Stavinskaya O.A.* [Change of activity apoptosis of lymphocytes at short-term general cooling of the person. Interrelation with the level of the immune background] // *J. Ural Med. Acad. Sci.* 2018. V. 15. № 2. P. 309.
 29. *Dobrodeeva L.K., Tkachev A.V., Senkova L.V.* Immunological reactivity in general refrigerating conditions with high cortisol concentration in blood / The Second AMAP International Symposium on Environmental Pollution of the Arctic: Extended Abstracts. Rovaniemi. Finland. AMAP Report, 2002. V. 2. P. 20.
 30. *Kandror I.S.* [Essays on human physiology and hygiene in the Far North]. M.: Medicine, 1968. 280 p.
 31. *Pinkovskaya E.Ya.* [Features of changes in the autonomic nervous system in the process of acclimatization in the North / Features of pathology of the autonomic nervous system in the North]. Abstracts of the scientific conference. Arkhangelsk, June 15–16, 1972. Arkhangelsk, 1972. P. 95.
 32. *Kochan T.I., Shadrina V.D., Potolitsyna N.N. et al.* Integrated Evaluation of the Influence of a Northern Environment on Human Metabolism and Physiological and Psychoemotional States // *Human. Physiology*. 2008. V. 34. № 3. P. 356.

33. *Busceti C.L., Ferese R., Bucci D. et al.* Corticosterone Upregulates Gene and Protein Expression of Catecholamine Markers in Organotypic Brainstem Cultures // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 12. P. 2901.
34. *Kim L.B.* [Oxygen transport during human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology]. Novosibirsk: Nauka, 2015. 216 p.
35. *Fikenzer S., Fikenzer K., Laufs U. et al.* Effects of cardioselective beta-blockade on plasma catecholamines and performance during different forms of exercise // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2020. V. 60. № 4. P. 643.
36. *Sokolov E.N.* [The nature of the background rhythmicity of the cerebral cortex / Basic questions of the electrophysiology of the central nervous system]. Kiev: Publishing House of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, 1962. P. 157.
37. *Ajipa Ya.I.* [Nerves of the endocrine glands and mediators in the regulation of endocrine functions]. M.: Nauka, 1976. 439 p.
38. *Marciano de Cotte D., De Menezes C.E., Bennett G.W., Edwardson J.A.* Dopamine stimulates the degradation of gonadotropin releasing hormone by rat synaptosomes // *Nature.* 1980. V. 283. № 5746. P. 487.
39. *Colthorpe K.L., Nalliah J., Anderson S.T., Curlew J.D.* Adrenoceptor subtype involvement in suppression of prolactin secretion by noradrenaline // *J. Neuroendocrinol.* 2000. V. 12. № 4. P. 297.
40. *McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M.* Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone // *Front. Neuroendocrinol.* 2014. V. 35. № 1. P. 42.

Increased Concentrations of Dopamine in the Blood and the State of the Immune System in Practically Healthy Residents of the Northern Territories

**L. K. Dobrodeeva, A. V. Samodova, V. P. Patrakeeva,
S. N. Balashova*, M. Yu. Strekalovskaya**

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the RAS, Arkhangelsk, Russia

**E-mail: ifpa-svetlana@mail.ru*

The numerous effects of dopamine are predetermined by the fact that it, being a chemical precursor of noradrenaline, is secreted in nervous tissue, in the adrenal medulla, kidneys, intestines, and APUD cells (Apudocytes). The purpose of the work is to study the effectiveness of immune reactions at elevated concentrations of dopamine in the blood of practically healthy residents of the northern territories. The results of an immunological examination of 1064 practically healthy people aged 25-55 years living in the Arkhangelsk and Murmansk regions, as well as in the Nenets Autonomous Okrug, the Komi Republic and the Svalbard archipelago (Barentsburg) were analyzed. It was found that elevated concentrations of dopamine in peripheral venous blood were more often recorded in Arctic residents; during the polar day, dopamine concentrations are higher than in winter. Increased concentrations of dopamine in the blood of Northerners are associated with a decrease in the level of activated T cells with the transferrin receptor and IL-2, T-helper cells, as well as with increased concentrations of IL-1 β , TNF- α , cortisol and thyroxine. An increase in dopamine concentration may be a consequence of a cytokine reaction in the nervous tissue to inhibit excessive receptor activity of cells by increasing the concentration of IL-10. The formation of an excess of both central hormones secreted by the pituitary gland and peripheral hormones at the same time is probably due to an increase in the sensitivity threshold of the hypothalamus, which is associated with an increase in the flow of interoceptive impulses of afferent systems.

Keywords: dopamine, cortisol, thyroxine, cytokines, lymphocytes, Arctic.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ ПО ДИНАМИКЕ СООТНОШЕНИЯ НАТРИЙ/КАЛИЙ КРОВИ

© 2024 г. А. В. Алехнович^{1, 2, 3, *}, А. В. Лазарев¹, С. Л. Ведерникова¹,
М. Р. Исмагилов¹, П. С. Маркевич¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий
имени А.А. Вишневого, Красногорск, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ,
Москва, Россия

*E-mail: vmnauka@mail.ru

Поступила в редакцию 29.02.2024 г.

После доработки 15.06.24 г.

Принята к публикации 01.07.2024 г.

С целью определения прогностического значения динамики соотношения натрия/калий крови в критических состояниях при термической травме ретроспективно изучали концентрацию электролитов у 107 пациентов комбустиологического профиля, 64 с летальным исходом, 43 — благоприятный исход. Установлено, что увеличение соотношения натрия/калий крови выше 39 в динамике указывает на возможность летального исхода пациента с термической травмой в ближайшие 7–10 суток.

Ключевые слова: прогнозирование неблагоприятного исхода, термическая травма, соотношение натрия/калий крови, критические состояния, реанимация.

DOI: 10.31857/S0131164624050114 **EDN:** ANVINHC

Прогнозирование исхода критических состояний в отделениях реанимации и интенсивной терапии является одним из наиболее сложных и актуальных вопросов. Своевременный прогноз течения болезни и эффективности лечения пациента реанимационного профиля является дихотомической оценкой определенных признаков в каждом конкретном случае. Результатом такой оценки является суждение о благоприятном или неблагоприятном исходе лечебного процесса и сроках его ожидания. Прогнозирование всегда носит вероятностный характер, однако от его точности во многом зависит тактика ведения больного и методы лечения. Прогноз особенно важен при решении организационных вопросов оказания медицинской помощи, в том числе при проведении сортировки пострадавших при их массовом поступлении. Прогностическая модель должна быть простой и эффективной. История прогнозирования исхода термической травмы насчитывает более 120 лет. В 1902 г. *S. Wiedenfeld* впервые предложил для прогноза развития ожоговой травмы использовать два фактора, а именно площадь ожоговой поверхности и возраст пострадавшего [1, 2]. Начиная с 1949 г. вопросам прогнозирования исхода термической

травмы было посвящено значительное количество работ, авторы которых исследовали от 5 до 80 различных факторов. Увеличение их количества не привело к значимому повышению точности прогноза [3]. Поиск новых эффективных и простых прогностических моделей исхода термической травмы, разработка методов прогнозирования при различных вариантах экстремальных состояний человека определяют актуальность этой проблемы для клинической медицины.

Концентрация ионов в плазме крови, жидкостях внутренней среды имеет значение для выполнения различных функций организма. Недавно было установлено, что существенна не только абсолютная концентрация ионов натрия, калия, трансмембранный градиент их концентраций во внеклеточной и внутриклеточной жидкости, но и соотношение между этими катионами в плазме крови. Более того, оказалось, что соотношение натрия/калий крови увеличивается при тяжелых формах COVID-19 [4]. Эти результаты показали актуальность изучения соотношения натрия/калий крови при других формах патологии, особенно при критических состояниях. Представляет интерес поиск возможности использования этого

показателя для прогноза течения болезни и критерия принятия решения по своевременному изменению лечебной тактики.

Исследование динамики соотношения натрия/калий крови у пациентов с термической травмой явилось задачей настоящего исследования.

Цель работы — оценить значение динамики соотношения натрия/калий крови для прогноза неблагоприятного исхода при термической травме.

МЕТОДИКА

Концентрацию Na^+ и K^+ в плазме крови определяли ежедневно у всех пациентов. Определение концентрации электролитов проводили до любых лечебных мероприятий, в том числе заместительной почечной терапии или введения больших объемов солевых растворов. Основная группа пациентов — с неблагоприятным (летальным) исходом составила 64 чел., контрольная — с благоприятным исходом (выжили) включала 43 пациента с ожоговой травмой.

Распределение пациентов по группам проводили ретроспективно, после определившегося исхода. Использованы данные ретроспективного анализа определения концентрации электролитов за 20 сут до определившегося исхода — благоприятного или неблагоприятного, где 0 сут соответствуют определившемуся исходу, а именно переведен с

улучшением/выписан или умер. Сбор результатов и последующий анализ ежедневного определения концентрации натрия и калия крови проводили за период 20 сут до исхода термической травмы.

Регрессионный анализ выполняли с помощью актуального пакета прикладных программ *Statistica (TIBCO, США)*.

Концентрацию электролитов определяли потенциометрическим методом при помощи анализатора кислотно-щелочного и газового состава крови *ABL800FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания)*. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что за период мониторинга концентрация калия плазмы крови у пациентов с неблагоприятным исходом термической травмы за 20 сут ретроспективного анализа от момента развития критического события имела тенденцию к росту на 8.7%.

В группе с благоприятным исходом наблюдалась тенденция к снижению показателя на 4.4% по сравнению с начальным периодом (рис. 1, А). Средние значения концентрации калия в обеих группах находились в пределах физиологической нормы весь период мониторинга.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от общей площади термического поражения кожи

Площадь ожога, % поверхности тела	Количество наблюдений, $n = 107$	
	основная группа (летальный исход), $n = 64$	контрольная группа (благоприятный исход), $n = 43$
20–29	2	15
30–39	5	14
40–49	18	8
50–59	7	3
60–69	10	2
70–79	12	1
80–89	8	0
90 и выше	2	0

Таблица 2. Концентрация калия плазмы крови у пациентов с термической травмой

Группа	Норма	–20 сут	0 сут	$\pm D$, %
Основная (летальный исход)	3,8–5,5	$3,89 \pm 1,1$	$4,22 \pm 1,1$	+8,7
Контрольная (благоприятный исход)	3,8–5,5	$4,23 \pm 1,2$	$4,05 \pm 1,3$	–4,4

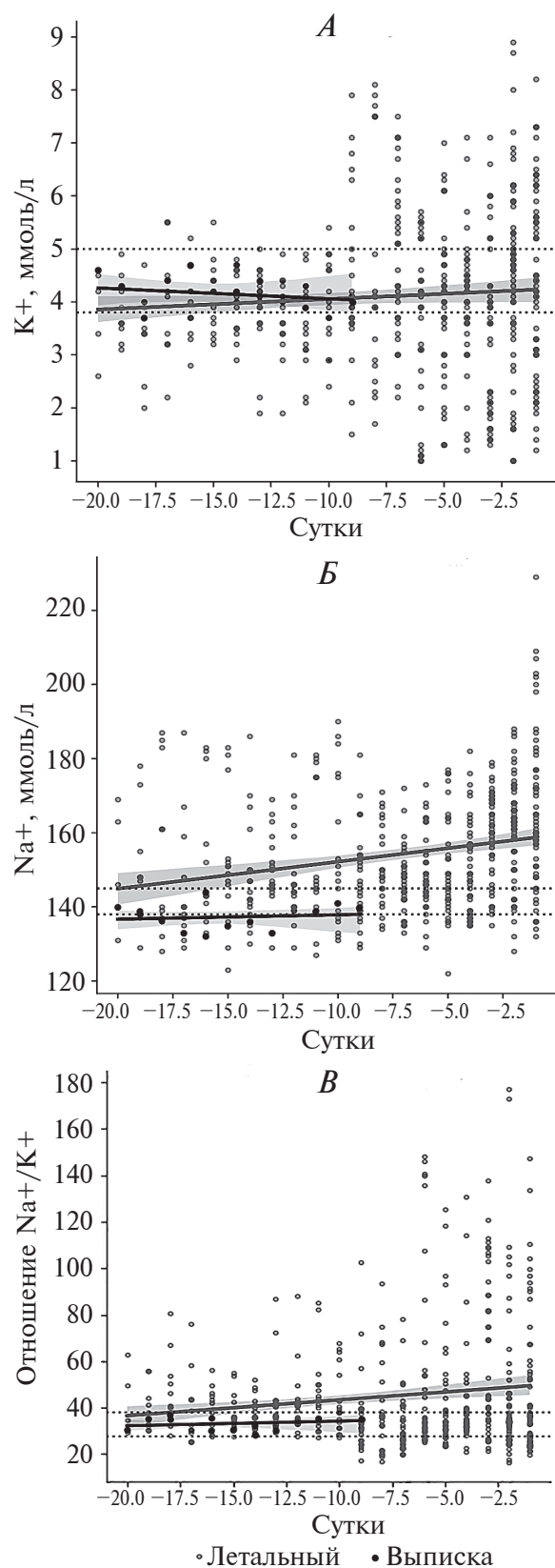


Рис. 1. Динамика и индивидуальные значения концентрации электролитов и их соотношения в плазме крови за период 20 сут до определившегося исхода.
 А – калий; Б – натрий; В – соотношение натрий/калий.

Мода показателя концентрации калия плазмы крови в основной группе, к моменту развития летального исхода, в среднем составила 3.78 ммоль/л, что на 13% ниже относительно аналогичного показателя в группе выживших (4.27 ммоль/л.). Обращает внимание высокая неоднородность распределения индивидуальных значений концентраций калия относительно моды и среднего значения у пациентов с неблагоприятным исходом, которая нарастает и особенно выражена за 7–10 сут до развития летального исхода.

Концентрация калия при термической травме часто находится в границах физиологической нормы. В случае превышения или понижения индивидуальных значений показателя, в соответствии с клиническими рекомендациями, медицинским персоналом проводятся мероприятия по ее (концентрации) коррекции — введение растворов, содержащих калий или его удаление с помощью технологий заместительной почечной терапии.

Содержание натрия в плазме крови характеризовалось более выраженными изменениями (табл. 3). Концентрация натрия в основной группе за период ретроспективного анализа увеличилась на 8.4%, часто соответствовала верхним значениям нормы или превышала их на 8.5%.

В контрольной группе увеличение концентрации натрия в плазме крови составило в среднем на 2.7% (рис. 1, Б). Вместе с тем, средние значения показателя близки к нижней границе физиологической нормы или соответствуют ей.

К моменту развития неблагоприятного исхода мода показателя концентрации натрия в основной группе составила 139 ммоль/л, что на 9.3% выше, чем в контрольной, — 152 ммоль/л. Высокая неоднородность распределения индивидуальных значений концентраций натрия плазмы крови

относительно моды и среднего значения показателя наиболее характерна в основной группе.

Повышение концентрации натрия в плазме крови и, собственно, гипернатриемия, в настоящее время рассматривают как неблагоприятный фактор, ухудшающий прогноз выживаемости пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [5]. При термической травме гипернатриемия традиционно объясняется потерей значительных объемов жидкости, в том числе через раневую поверхность, а также нарушениями функции почек. Как правило, принимаются необходимые меры для устранения гипернатриемии. В основном такие мероприятия направлены на восполнение потери жидкости [5]. Следует отметить, что общепринятой методики расчета риска неблагоприятного исхода при термической травме и других критических состояниях, связанных с уровнем гипернатриемии, в доступной литературе не найдено.

При анализе историй болезней пациентов с летальным исходом вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 было установлено высокое прогностическое значение развития неблагоприятного исхода при увеличении соотношения натрий/калий крови. В связи с этим мы провели расчет соотношения натрий/калий крови у пациентов с ожоговой травмой (табл. 4).

Соотношение концентрации натрия и калия плазмы крови у пациентов основной группы увеличилось на 36.1%, что в 5.6 раза превышает аналогичный показатель контрольной — 6.5% (рис. 1, В).

Следует обратить внимание, что превышение показателя соотношения натрий/калий крови более 39 может стать прогностическим критерием развития неблагоприятного исхода. Данный вопрос требует дополнительного изучения на более значительном количестве наблюдений.

Таблица 3. Концентрация натрия плазмы крови у пациентов с термической травмой

Группа	Норма	–20 сут	0 сут	±D, %
Основная (летальный исход)	138–145	145,1± 10,6	157,4± 8,1	+8,4
Контрольная (благоприятный исход)	138–145	137,8± 7,1	141,5± 9,4	+2,7

Таблица 4. Соотношение концентраций натрия и калия в плазме крови у пациентов с термической травмой

Группа	Норма	–20 сут	0 сут	±D, %
Основная (летальный исход)	—	36± 14	49± 7	+36,1
Контрольная (благоприятный исход)	—	32± 2	34± 3	+6,5

Неравномерность распределения персонифицированных значений показателя особенно возрастает за 5–7 сут до неблагоприятного исхода. При этом отдельные значения показателя соотношения натрий/калий крови могут находиться в интервале от 20 до 180, но более чем в 50% наблюдений превышают уровень 40.

Необходимо отметить, что при благоприятном исходе термической травмы индивидуальное значение показателя соотношения натрий/калий крови не превышает 38. Выраженная неравномерность распределения индивидуальных значений показателя может быть объяснена, в том числе, проведением интенсивной инфузионной терапии и методов заместительной почечной терапии в критическом состоянии при развитии полиорганной недостаточности, что в ряде случаев оказывает несомненное влияние на результаты лабораторных исследований. Вместе с тем обнаруженная тенденция к росту соотношения натрий/калий крови при угрозе неблагоприятного исхода у пациента с ожоговой болезнью представляет большой интерес для клиницистов.

Проблема прогноза исхода у пациента в критическом состоянии, в том числе при термических поражениях, остается наиболее важной и требующей решения. В частности, предлагается использовать возможности биокристалломики — изучения процессов кристаллизации слюны для диагностики осложнений ожоговой болезни [6], подбора и мониторинга фармакотерапии, прогнозирования течения и исхода термического поражения. Создание таких прогностических моделей требует применения сложных методов математического моделирования и статистического анализа [6]. Для прогноза исхода ожоговой болезни предлагается использовать метод логической регрессии, который подразумевает математический анализ 43 лабораторных и других показателей, например объема инфузионной терапии. По мнению авторов, точность предлагаемой модели составляет от 85.4 до 91.1%, что превышает точность существующих методов (правило *Baux*, индекс *Frank*, шкалы *SOFA*, *APACHE II*, *III*, *IV*, *SAPS*) — не более 74–85% [7, 8]. Для использования метода необходимо иметь практические навыки работы с соответствующим программным обеспечением. Вероятно, определенные перспективы применения метода могут быть связаны с успехами внедрения технических средств поддержки принятия решений в рамках цифровизации системы здравоохранения.

Показана возможность прогнозирования исхода свободной аутодермопластики при термических поражениях на основании результатов математической обработки искусственной нейронной сетью относительного содержания активированных CD3+HLA-DR+, концентрации интерлейкина-8 и матриксной металлопротеиназы-9 [9, 10]. Такой

подход требует специальных знаний и профессиональной подготовки и, очевидно, не может быть использован для решения оперативных задач.

Следует подчеркнуть, что, по мнению ряда исследователей, увеличение количества признаков, включенных в модель прогнозирования, не приводит к повышению ее точности [3]. Методики, которые используют балльные оценки, в целом носят общий характер и целесообразны для группового анализа. Математическое моделирование, в том числе пробит-анализ, линейная регрессия, множественная регрессия, дискриминантный анализ, корреляционный анализ, вариационный анализ, байесовский метод, нейросетевое моделирование и другие подходы, требующие сложных математических вычислений, по точности прогноза не выявили преимуществ по сравнению с простыми двухфакторными моделями, что ставит под сомнение целесообразности их применения в повседневной деятельности врача-реаниматолога и может свидетельствовать не столько о важности метода расчета, сколько о правильности выбора надежного предиктора прогнозируемого результата [3].

Раннее прогнозирование течения и исхода болезни, безусловно, позволяет своевременно изменять тактику лечебных мероприятий, что теоретически может привести к улучшению результатов лечения и снижению летальности при термической травме. В этой связи использование показателя соотношения натрий/калий крови представляется одним из перспективных методов прогноза в повседневных условиях работы отделений реанимационного профиля разного уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует возможность использования оценки динамики соотношения натрий/калий крови как перспективного и достаточно информативного прогностического критерия неблагоприятного исхода при термической травме. При значении показателя 39 и выше, а также его последующем увеличении следует ожидать неблагоприятного исхода в ближайшие 7–10 сут. Целесообразным является проведение дополнительных исследований прогностического значения соотношения натрий/калий крови при критических состояниях, вызванных воздействием других этиологических факторов, а именно инфекционного, химического и кинетического, для установления его универсальности.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра высоких

медицинских технологий им. А.А. Вишневого Минобороны России (Красногорск), протокол № 2 от 02.02.2023 г.

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

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

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность Академику РАН Ю.В. Наточину за плодотворную идею темы научного исследования и полезные замечания при подготовке рукописи, которые были с благодарностью приняты и учтены.

Вклад авторов в публикацию. А.В. Алехнович — идея работы, организация и набор материала, подготовка и редакция рукописи. А.В. Лазарев — статистическая обработка данных, подготовка рукописи. С.Л. Ведерникова — статистическая обработка, подготовка обзора литературы по теме публикации, подготовка рукописи. М.Р. Исмагилов — набор первичного материала, подготовка рукописи. П.С. Маркевич — набор первичного материала, статистическая обработка материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виденфельд С. О смерти от ожога. Степень зависимости летального исхода при ожогах кожи от тяжести обожженной поверхности // Арх. дерматол. и сифилис. 1902. Т. 61. С. 33.
2. Виденфельд С., Цумбуш В. Дальнейший вклад в патологию и терапию тяжелых ожогов // Арх. дерматол. и сифилис. 1905. Т. 76. С. 77; 163.
3. Матвиенко А.В. Прогнозирование исхода термических ожогов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. Т. 168. № 6. С. 101.
4. Наточин Ю.В., Чернышев О.Б. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19 // Нефрология. 2022. Т. 26. № 1. С. 27.
5. Овергаард-Стинсен С., Ринг Т. Клинический обзор: практический подход к лечению гипонатриемии и гипернатриемии у критически больных пациентов // Crit. Care. 2013. Т. 17. № 1. С. 206.
6. Мартусевич А.К., Дмитроченков А.В., Разумовский А.В. и др. Возможности мониторинга физико-химических свойств биологических жидкостей в комбустиологии // Медицина. 2018. № 1. С. 149.
7. Заворотный О.О. Возможности использования метода логистической регрессии для прогноза исхода и оптимизации хирургической тактики при ожоговой болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 3.1.9. СПб., 2022. 24 с.

8. Зиновьев Е.В., Заворотный О.О., Костяков Д.В. и др. Тенденции развития методов прогнозирования исхода ожоговой болезни // Russ. Biomed. Res. (Российские биомедицинские исследования). 2022. Т. 7. № 1. С. 38.
9. Селиванов П.А. Лабораторные прогностические факторы исхода ожоговой травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10; 14.03.09. СПб., 2022. 24 с.
10. Селиванов П.А., Бычкова Н.В., Калинина Н.М. Ожоговая травма: иммунологические аспекты (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. № 2. С. 58.

REFERENCES

1. Wiedenfeld S. Ueber der verbrennungstod. Abhängigkeit des verbrunnungstodes von der gresse der verbrannten hautfläche // Arch. Dermatol. Syphilis. 1902. V. 61. P. 33.
2. Wiedenfeld S., Zumbusch Z. Weitere beiträge zur pathologie und therapie schweren verbrennungen // Arch. Dermatol. Syphilis. 1905. V. 76. P. 77; 163.
3. Matvienko A.V. Forecasting the outcome of thermal burns // Grekov's Bulletin of Surgery. 2009. V. 168. № 6. P. 101.
4. Natochin Yu.V., Chernyshev O.B. [Electrolyte concentration in blood serum as prognostic of severe course COVID-19] // Nephrology (Saint Petersburg). 2022. V. 26. № 1. P. 27.
5. Overgaard-Steensen C., Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients // Crit. Care. 2013. V. 17. № 1. P. 206.
6. Martusevich A.K., Dmitrochenkov A.V., Razumovsky A.V. et al. The possibilities of monitoring the physico-chemical properties of biological fluids in kombustiology // Medicine. 2018. № 1. P. 149.
7. Zavorotny O.O. [Possibilities of using the logistic regression method to predict the outcome and optimize surgical tactics in burn disease]: abstract. ... candidate of Medical Sciences: 3.1.9. Saint Petersburg, 2022. 24 p.
8. Zinoviev E.V., Zavorotny O.O., Kostyakov D.V. et al. Trends in the development of methods for predicting the outcome of burn disease // Russ. Biomed. Res. 2022. V. 7. № 1. P. 38.
9. Selivanov P.A. [Laboratory prognostic factors of the outcome of burn injury]: abstract. ... candidate of Medical Sciences: 03.14.10; 03.14.09. Saint Petersburg, 2022. 24 p.
10. Selivanov P.A., Bychkova N.V., Kalinina N.M. Burn injury: immunological aspects (scientific review) // Prev. Clin. Med. 2020. № 2 (75). P. 58.

Predicting the Outcome of Thermal Injury Based on the Dynamics of the Blood Sodium/Potassium Ratio

A. V. Alekhnovich^{a, b, c, *}, A. V. Lazarev^a, S. L. Vedernikova^a, M. R. Ismagilov^a, P. S. Markevich^a

^a*National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia*

^b*RUDN University, Moscow, Russia*

^c*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*

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

In order to determine the prognostic value of the dynamics of the blood sodium/potassium ratio in critical conditions during thermal trauma, the concentration of electrolytes was retrospectively studied in 107 patients with a combustological profile, 64 with a fatal outcome, 43 with a favorable outcome. It was found that an increase in the blood sodium/potassium ratio above 39 in dynamics indicates the possibility of a fatal outcome of a patient with thermal injury in the next 7–10 days.

Keywords: predicting an unfavorable outcome, thermal injury, blood sodium/potassium ratio, critical conditions, intensive care.

МИОКИНЫ КАК ФАКТОР ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

© 2024 г. А. Н. Захарова¹, К. Г. Милованова¹, С. Г. Кривошеков², Л. В. Капилевич^{1, *}

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия

*E-mail: kapil@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.05.2024 г.

После доработки 25.07.2024 г.

Принята к публикации 29.07.2024 г.

В настоящее время сформирован новый подход к понятию “воспаление”. Все больше данных указывает на то, что клеточные и молекулярные медиаторы воспаления участвуют в широком спектре биологических процессов, включая ремоделирование тканей, метаболизм, термогенез и функцию нервной системы. Учитывая разнообразие биологических процессов, включающих воспалительные сигналы и клетки, традиционный взгляд на воспаление как реакцию на инфекцию или повреждение тканей является неполным, поскольку воспаление может формироваться и в отсутствие этих триггеров. В данном обзоре рассмотрены эффекты, которые вызывают миокины, продуцируемые на фоне физической нагрузки. Можно утверждать, что эти белки участвуют в обеспечении адаптационных изменений, про- и противовоспалительных реакциях для поддержания гомеостаза, и суммарный эффект их может быть охарактеризован как физиологическое воспаление. При этом механизмы активации транскрипции многих миокинов значительно отличаются от аналогичных механизмов в клетках иммунной системы. Это позволяет предположить, что миокины можно рассматривать как факторы физиологического воспаления, которое не является патологическим процессом, а обеспечивает нормальные физиологические реакции при физических нагрузках. Сформулирована гипотеза о роли миокинов как факторов, стимулирующих развитие физиологического воспаления. Эффекты, которые вызывают миокины, продуцируемые на фоне физической нагрузки, участвуют в обеспечении адаптационных изменений, противовоспалительных реакциях и поддержании гомеостаза. Физиологическое воспаление при этом можно рассматривать как в некотором роде антагониста патологического воспаления, именно за счет этого антагонизма могут реализовываться многие положительные эффекты физических нагрузок, в том числе при метаболических нарушениях.

Ключевые слова: физиологическое воспаление, двигательная активность, миокины, адаптация.

DOI: 10.31857/S0131164624050125, **EDN:** ANVHVA

В настоящее время сформирован новый подход к понятию “воспаление”. Все больше данных указывает на то, что клеточные и молекулярные медиаторы воспаления участвуют в широком спектре биологических процессов, включая ремоделирование тканей, метаболизм, термогенез и функцию нервной системы [1]. Учитывая разнообразие биологических процессов, включающих воспалительные сигналы и клетки, традиционный взгляд на воспаление как реакцию на инфекцию или повреждение тканей является неполным, поскольку воспаление может формироваться и в отсутствие этих триггеров [2]. Предложенный 15 лет назад термин “паравоспаление” [3] не получил распространения, и в современной литературе постепенно закрепилось понятие “физиологическое воспаление”, которое обеспечивает поддержание

гомеостаза и адаптацию организма в отсутствие инфекций [2–4].

На фоне физической нагрузки в мышечных клетках происходит выделение такого же спектра цитокинов, характерных для воспалительных реакций, как при наличии патогенов. Однако эффекты этих цитокинов обеспечивают адаптационные изменения в организме и поддержание гомеостаза. В связи с этим актуальным является вопрос рассмотрения миокинового профиля на фоне физической нагрузки как фактора физиологического воспаления. В настоящее время идентифицировано более 3000 миокинов [5], и продолжают открываться новые, но функции многих из них остаются недостаточно изученными. В высоких концентрациях мышцами секретируются IL-6, IL-8, IL-15,

CXCL1, LIF, BDNF, иризин и др. Усиление продукции этих белков, которые могут действовать как мощные медиаторы передачи сигналов другим клеткам и тканям, подчеркивает важную роль скелетных мышц как секреторного органа.

Современные взгляды на понятие “воспаление”

Традиционно воспаление характеризовали по пяти основным признакам, основываясь на визуальном наблюдении: покраснение, отек, повышение температуры, боль и утрата функции [6]. Со всем недавно воспаление описывалось как “последовательность изменений, происходящих в живой ткани при ее повреждении, при условии, что повреждение не имеет такой степени, чтобы сразу разрушить ее структуру и жизнеспособность” (цит. по [7]), или “реакция к повреждению живой микроциркуляции и связанных с ней тканей” (цит. по [8]). Вплоть до конца XIX в. воспаление рассматривалось как нежелательная реакция, приносящая вред. Однако, начиная с работ И.И. Мечникова в XIX в., был признан вклад воспаления в защитные и заживляющие процессы организма [6]. Сегодня признано, что воспаление гораздо сложнее, чем просто защитная реакция на воздействие повреждающих факторов [2].

Воспаление обеспечивает защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды, поддерживает гомеостаз, а также функциональную и структурную целостность тканей и органов. Последние достижения раскрывают широкий спектр биологических процессов, включающих регуляцию воспаления, что требует новых подходов к пониманию структуры воспаления, выходящих за рамки его классической роли в защите от инфекций и травм [8].

Кроме того, все больше данных указывает на то, что клеточные и молекулярные медиаторы воспаления участвуют в широком спектре биологических процессов, включая ремоделирование тканей, метаболизм, термогенез и функции нервной системы (включая поведение) [1]. Это делает формальное определение воспаления сложным и неоднозначным. Нет убедительного ответа на главный вопрос: если в каком-то биологическом процессе участвуют цитокины и миелоидные или лимфоидные клетки, можно ли определять его как воспалительный процесс?

Учитывая разнообразие биологических процессов, включающих воспалительные сигналы и клетки, традиционный взгляд на воспаление как реакцию на инфекцию или повреждение тканей кажется несколько узким и неполным, поскольку воспаление может иметь место и в отсутствие этих триггеров.

Существует три типа основных системных нарушений (факторов), которые, по современным представлениям, могут вызвать воспаление (рис. 1):

1) *потеря структуры* (повреждение тканей) приводит к секвестрации внутриклеточных молекул и потере целостности тканей (например, потеря целостности эпителия и эндотелия). Молекулы, высвобождаемые из поврежденных клеток и органелл, а также компонентов просвета кишечника или кровеносных сосудов, активируют воспалительные реакции 1-го типа;

2) *потеря функции* может активировать воспалительные реакции 2-го типа. Например, ингибирование пищеварительных ферментов в тонком кишечнике фитохимическими веществами может привести к накоплению непереваренных белков и, как следствие, к аллергическому воспалению;

3) *нарушение гомеостаза* может вызвать особый тип воспалительной реакции — *физиологическое воспаление*, которое возникает в отсутствие инфекции или повреждения. Когда гомеостатические механизмы недостаточны для поддержания стабильности системы, физиологическое воспаление способствует восстановлению состояния гомеостаза [2].

“*Физиологическое воспаление*” — воспаление, участвующее в регуляции физиологических процессов. Оно может возникать при отсутствии инфекции, повреждения тканей или воздействия вредных веществ. Этот тип реакции происходит в ответ на другие факторы окружающей среды (например, холод, голод), которые угрожают гомеостазу организма. Примеры физиологического воспаления включают регуляцию термогенеза [1, 9], контроль метаболического гомеостаза и реакцию “бей или беги” [10, 11]. Таким образом, физиологическое воспаление можно рассматривать как защиту гомеостаза.

Все три типа системных нарушений — потеря структуры, потеря функции и потеря регуляции — могут вызывать воспалительные реакции. Эти ответы имеют разные модальности, характеризующиеся участием разных клеточных и молекулярных компонентов и разной степенью интенсивности ответов. Все три типа воспалительных реакций преследуют две цели: 1) устранение того, что вызвало нарушение; 2) адаптация к структурным, функциональным или регуляторным изменениям [2].

Физическая нагрузка и воспаление

Профиль цитокинов, индуцированный физической нагрузкой, является классическим противовоспалительным ответом [12, 13], который включает продукцию несколько мощных противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-1ra и IL-6

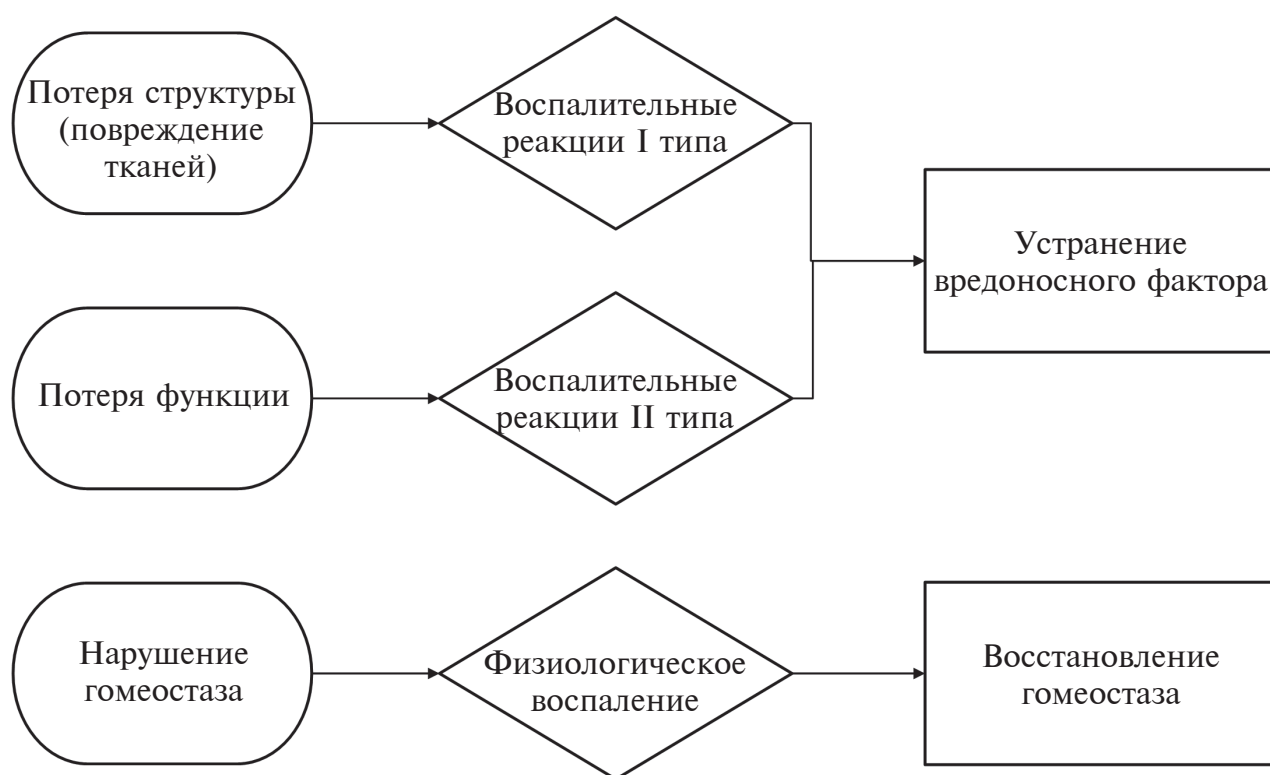


Рис. 1. Три типа факторов, вызывающих воспаление (адаптировано по [2]).

[14]. Во время физических упражнений IL-6 является первым обнаруживаемым цитокином, высвобождаемым в кровь из сокращающихся скелетных мышц, он предшествует увеличению выработки IL-1ra и IL-10 мононуклеарными клетками крови, тем самым способствуя противовоспалительному эффекту [15, 16]. В частности, продемонстрировано, что концентрация IL-6 в плазме увеличивается во время мышечных упражнений [17, 18], после чего появление IL-1ra и противовоспалительного цитокина IL-10. Концентрации хемокинов, IL-8, MIP-1α и MIP-1β также повышаются после физических упражнений [14]. В то же время в большинстве исследований с физической нагрузкой концентрация TNF-α не изменяется и только при очень интенсивных и длительных физических нагрузках, таких как марафонский бег, наблюдается небольшое увеличение концентрации TNF-α в плазме [19]. В целом цитокиновый ответ на физическую нагрузку и сепсис различается именно по отсутствию/наличию увеличения концентрации TNF-α (рис. 2).

В отличие от передачи сигналов IL-6 в макрофагах, которая зависит от активации сигнального пути NF-κB, внутримышечная экспрессия IL-6 регулируется сетью сигнальных каскадов, которые включают перекрестные взаимодействия между путями Ca^{2+} /NFAT и гликоген p38 MAPK (рис. 3). Тот факт, что уровень классических

провоспалительных цитокинов — TNF-α и IL-1β — в целом не увеличивается при физической нагрузке, указывает на то, что цитокиновый каскад, индуцируемый физическими упражнениями, заметно отличается от цитокинового каскада, индуцируемого инфекциями. Кроме того, при физических нагрузках происходит повышение уровня хорошо известных противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1ra, IL-10 и sTNF-R [20]. В совокупности физические упражнения провоцируют увеличение, прежде всего, уровня IL-6, за которым следует увеличение IL-1ra и IL-10. sTNF-R в свою очередь представляет собой ингибитор TNF-α [21].

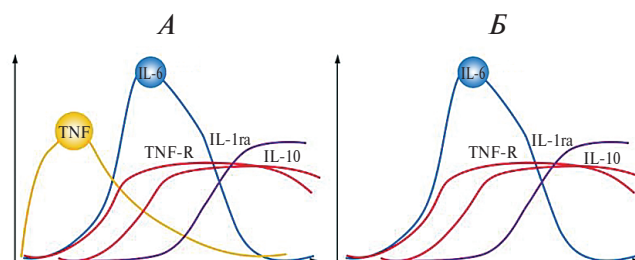


Рис. 2. Сравнение увеличения циркулирующих цитокинов, вызванного сепсисом и физической нагрузкой. А — сепсис; Б — физическая нагрузка (адаптировано по [17]).

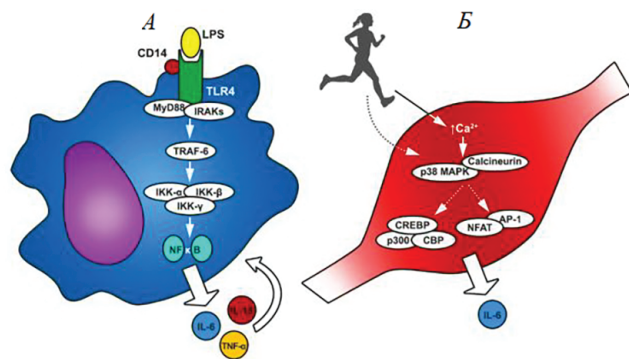


Рис. 3. Предполагаемые цитокиновые сигнальные пути для макрофагов и мышечных клеток. А – макрофаг; Б – скелетная мышца (адаптировано по [17]).

Таким образом, как показали исследования *in vitro* [22] и на животных [23], IL-6 создает противовоспалительную среду, индуцируя выработку IL-1ra и IL-10, а также ингибирует выработку TNF-α. Можно предположить, что при регулярных физических упражнениях противовоспалительный эффект тренировки может защитить организм от хронического системного воспаления низкой степени тяжести.

В ряде работ было показано, что аэробные упражнения вызывают воспалительную реакцию с атипичной выработкой цитокинов, которая усиливается при диабете 2-го типа [24]. Циркулирующие факторы, секретируемые во время физических упражнений и, возможно, возникающие в результате работы скелетных мышц, активируют популяции иммунных клеток в жировой ткани и, посредством модуляции иммунометаболических характеристик, могут способствовать системной адаптации всего организма [25, 26]. Например, получены доказательства, что уменьшение висцеральной жировой ткани на фоне физических упражнений стимулируется IL-6 [27]. Существуют точки зрения, что воспалительные механизмы способствуют ремоделированию здоровых тканей [28], а физические упражнения уменьшают воспаление жировой ткани как у людей, так и у мышей [29].

Биологическая роль IL-6 при воспалении и при мышечном сокращении

Цитокину IL-6 принадлежит фундаментальное значение как фактору физиологического воспаления. Традиционный путь реализации эффектов данного цитокина при воспалительной реакции изучен достаточно подробно. После того, как IL-6 синтезируется в месте локального поражения на начальной стадии воспаления, он попадает в печень через кровоток, после чего происходит быстрая индукция широкого спектра белков острой фазы [30], таких как С-реактивный белок,

сывороточный амилоидный белок А, фибриноген, гаптоглобин и α1-антихимотрипсин [31]. Кроме того, IL-6 снижает выработку фибронектина, альбумина и трансферрина [32], а также участвует в регуляции уровня сывороточного железа и цинка посредством контроля их переносчиков. IL-6 индуцирует выработку гепсидина, который блокирует действие переносчика железа ферропортина 1 на кишечник и таким образом снижает уровень сывороточного железа [33]. Это означает, что IL-6 отвечает за гипоферремию и анемию, связанные с хроническим воспалением. IL-6 также усиливает экспрессию импортера цинка ZIP14 на гепатоцитах, вследствие чего развивается гипоцинкемия, наблюдаемая при воспалении [34]. Когда IL-6 достигает костного мозга, то способствует созреванию мегакариоцитов, что приводит к высвобождению тромбоцитов [35].

Установлено, что IL-6 способствует специфической дифференцировке наивных CD4⁺ Т-клеток, выполняя тем самым важную функцию в связывании врожденного и приобретенного иммунного ответа. Было показано, что IL-6 в сочетании с трансформирующим фактором роста (TGF)-β незаменим для дифференцировки Th17 из наивных CD4⁺ Т-клеток [36], но что IL-6 также ингибирует TGF-β-индуцированную дифференцировку Treg [37]. IL-6 способствует дифференцировке Т-фолликулярных хелперных клеток, а также выработке IL-21 [38], который регулирует синтез иммуноглобулина (Ig), в частности, выработку IgG4. IL-6 также индуцирует дифференцировку CD8⁺ Т-клеток в цитотоксические Т-клетки [39]. Обнаружено, что IL-6 способен индуцировать дифференцировку активированных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела, так что постоянный сверхсинтез IL-6 приводит к гипергаммаглобулинемии и продукции аутоантител [30].

IL-6 оказывает различные эффекты при хронических воспалительных заболеваниях [21]. Один из этих эффектов заключается в том, что, когда IL-6 вырабатывается в стромальных клетках костного мозга, он стимулирует рецептор-активатор NF-κB RANKL, который необходим для дифференцировки и активации остеокластов [40]. Это приводит к резорбции кости и остеопорозу [41]. IL-6 также индуцирует избыточную продукцию VEGF, что приводит к усилению ангиогенеза и повышенной проницаемости сосудов, которые являются патологическими особенностями воспалительных поражений и наблюдаются, например, в синовиальных тканях при ревматоидном артрите [42]. IL-6 способствует пролиферации кератиноцитов или образованию коллагена в дермальных фибробластах, что может быть причиной изменений в коже пациентов с системным склерозом [43].

При физических нагрузках выработка IL-6 увеличивается в условиях, когда доступность

метаболического субстрата уменьшается (так как интенсивные физические упражнения снижают доступность гликогена). Поэтому основная роль IL-6 при физических нагрузках может заключаться в том, чтобы действовать в качестве сенсора дефицита энергии. В этом отношении IL-6 действует аутокринным, паракринным и эндокринным способами, поддерживая работающие мышцы энергетическими субстратами (рис. 4) [44].

Локально IL-6 способствует перемещению GLUT-4 из внутриклеточных везикул на плазматическую мембрану мышечных волокон [45]. Это обеспечивает увеличение притока глюкозы из крови к работающим волокнам скелетных мышц. Кроме того, показано, что IL-6 усиливает окисление жирных кислот и ингибирует липогенные эффекты инсулина в изолированных миоцитах [46]. В частности, показано, что инфузия IL-6 у людей в состоянии покоя усиливает окисление жирных кислот и способствует липолизу жировых отложений в скелетных мышцах [47].

Еще одним эндокринным механизмом влияния IL-6 на организм при физической активности является обеспечение перекрестных взаимодействий между мышцами и другими органами [48]. Одним из таких органов является жировая ткань, которая

является источником многих провоспалительных медиаторов, вызывающих хроническое воспаление при заболеваниях, связанных с низким уровнем физической активности, например сахарный диабет 2-го типа [49]. Показано, что инфузия IL-6 способствует липолизу и приводит к повышенному высвобождению жирных кислот в кровоток [50]. При физических нагрузках IL-6 может подавлять провоспалительное действие адипоцитов и мобилизовать жирные кислоты, которые затем могут использоваться работающими мышцами в качестве метаболических субстратов.

IL-6 также действует как посредник между скелетными мышцами и кишечником. Инфузия рекомбинантного IL-6 задерживает опорожнение желудка, что приводит к снижению постпрандиальных пиков глюкозы и инсулина [51]. Эти действия IL-6 на кишечник приводят к более длительному всасыванию глюкозы, которая сохраняется для использования во время физической нагрузки.

Помимо влияния на поглощение глюкозы и окисление жирных кислот, IL-6 увеличивает образование остеокластов [52] и дифференцировку остеобластов [53, 54]. A.D. Bakker *et al.* [55] показали, что хотя IL-6 не влияет на реакцию остеоцитов на механическую нагрузку в модели *in vitro*, однако

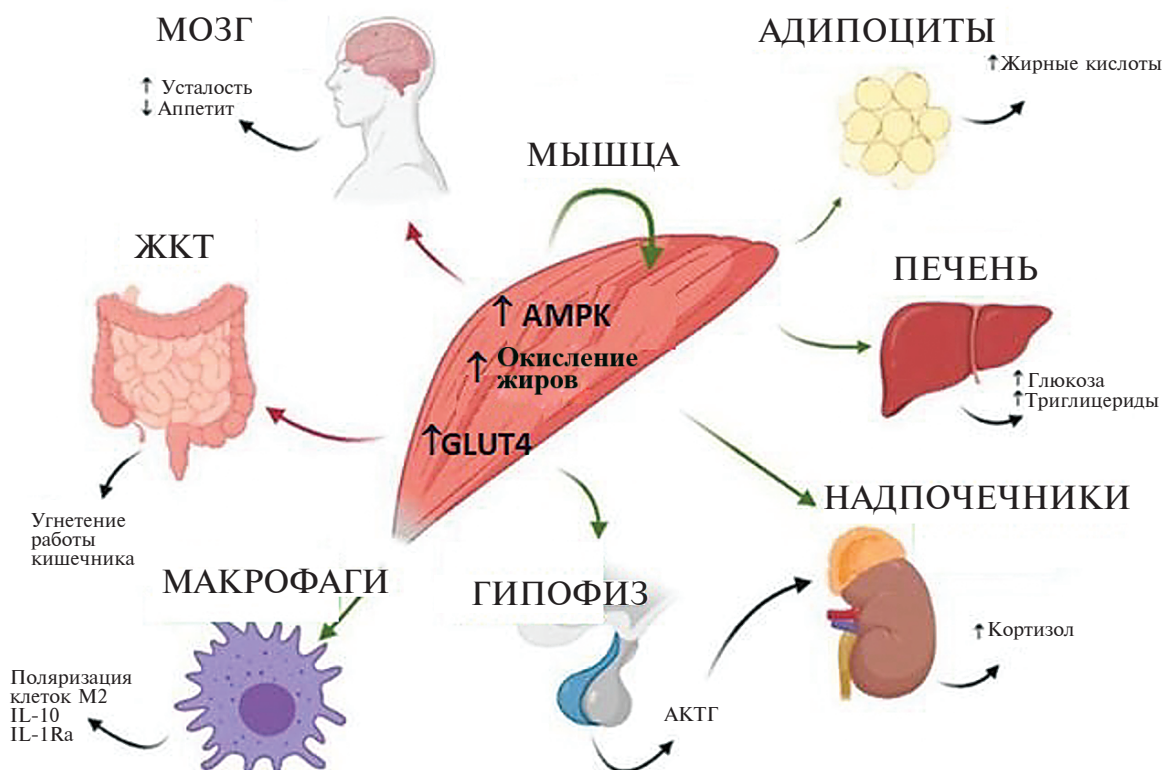


Рис. 4. Аутокринные, паракринные и эндокринные эффекты IL-6 во время и после физической нагрузки (адаптировано по [44]).

обработка остеоцитов IL-6 приводит к снижению активности щелочной фосфатазы и экспрессии Runx2 в остеобластах, а также к увеличению экспрессии маркера пролиферации Ki67 и остеокальцина [55].

Интересно отметить, что IL-6 вызывает ощущение усталости, связанное с физическими упражнениями, это позволяет предположить, что передача сигналов IL-6 происходит и в центральной нервной системе (ЦНС). Тезис подтверждает предположение о нейровоспалительной модели утомления, которая может быть общей при заболеваниях и физических нагрузках [56]. Действительно, усталость, вызванная усилением продукции IL-6 от физических упражнений, является эволюционным механизмом, который ограничивает нарушение гомеостаза во время длительной и напряженной деятельности [57]. Таким образом, эффекты IL-6 в ЦНС способствуют сохранению гомеостаза тела посредством передачи ощущения усталости во время интенсивных и длительных физических упражнений [58].

IL-6 также взаимодействует с осью гипоталамо-гипофиз-надпочечники, влияя на системные реакции на стресс. Инфузия рекомбинантного IL-6 приводит к увеличению выработки кортизола [59], что происходит и за счет стимуляции IL-6 высвобождения адренокортикотропного гормона из гипофиза, и за счет его непосредственного действия на надпочечники [60].

Таким образом, эффекты IL-6 при воспалительных реакциях и при мышечном сокращении имеют ряд существенных различий. При воспалении биологическая роль IL-6 в основном заключается в обеспечении воспалительных реакций — действии на иммунные клетки, выработке антител и др. Также IL-6 оказывает побочные компенсаторные реакции при воспалении, которые заключаются в увеличении количества тромбоцитов, снижении концентрации железа и цинка, увеличении отеков, увеличении проницаемости сосудов, разрушении костной ткани и образовании фиброзов.

При мышечном сокращении IL-6 действует как локально, так и системно, поддерживая гомеостаз мышечных волокон во время и после тренировки, а также вызывая реакции, которые способствуют подавлению хронического воспаления. Это достигается за счет таких эффектов, как увеличение доступности энергетических субстратов, стимулирования усталости для ограничения чрезмерного нарушения гомеостаза и создания противовоспалительной среды в кровотоке и тканях (рис. 5, А).

Биологическая роль IL-8 при воспалении и при мышечном сокращении

IL-8 — известный хемокин, привлекающий в первую очередь нейтрофилы. IL-8 продуцируется

многими типами клеток, включая моноциты, лимфоциты, гранулоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, гепатоциты, мезангиальные клетки и хондроциты, и высвобождается при воспалительных состояниях [61].

При воспалительных реакциях экспрессия гена *IL8* регулируется через сигнальные пути IL-1R и TNFR. Сигналы, опосредованные путями IL-1-IL-1R162 TRAF6 и TNF α -TNFR-TRAF2, активируют три общих пути MAP-киназы. Активация NIK1-IKK β приводит к фосфорилированию и деградации I κ B, обеспечивая транслокацию NF- κ B в ядро. Активированный JNK фосфорилирует c-Jun с образованием активного комплекса AP-1 [61].

После транслокации в ядро AP-1 и NF- κ B совместно способствуют транскрипции гена *IL8*. С другой стороны, активированный p38 фосфорилирует MK-2, стабилизируя мРНК IL-8, что также способствует усилению регуляции продукции IL-8 (рис. 6) [61].

Наиболее заметная роль IL-8 заключается в привлечении нейтрофилов к местам воспаления, а также в стимулировании роста и дифференцировки моноцитов-макрофагов [62, 63], выживании эндотелиальных клеток, пролиферации и ангиогенезе [64]. IL-8 также усиливает окислительный метаболизм и выработку активных форм кислорода, что, возможно, приводит к окислительному стрессу [65].

Концентрация IL-8 в плазме увеличивается также в ответ на физические упражнения [66]. В скелетных мышцах человека, при динамической нагрузке умеренной интенсивности синтез IL-8 стимулируется ERK1/2 через опосредование NF- κ B [67, 68]. Таким образом, можно отметить, что, как и в случае с IL-6 сигнальные пути продукции IL-8 отличаются при воспалении и при физических нагрузках. При воспалительных реакциях экспрессия гена *IL8* вызывается через p38 MAPK, JNK, NF- κ B сигнальные пути, тогда как при физической нагрузке этот процесс регулируется через ERK1/2 (рис. 5, Б).

Наиболее вероятной функцией IL-8 мышечного происхождения является стимуляция ангиогенеза. IL-8 связывается с рецепторами CXCR1 и CXCR2. Он индуцирует свои хемотаксические эффекты через CXCR1, тогда как CXCR2, который экспрессируется эндотелиальными клетками микрососудов человека, является рецептором, ответственным за IL-8-индуцированный ангиогенез [17, 69, 70]. IL-8 может вызывать ответную реакцию путем взаимодействия с рецептором CXCR2, присутствующим в эндотелии капилляров [71]. Физические упражнения индуцируют экспрессию мРНК и белка CXCR2 в сосудах эндотелиальных клетках мышечных волокон, это позволяет предположить, что IL-8, полученный из мышц, действует локально,

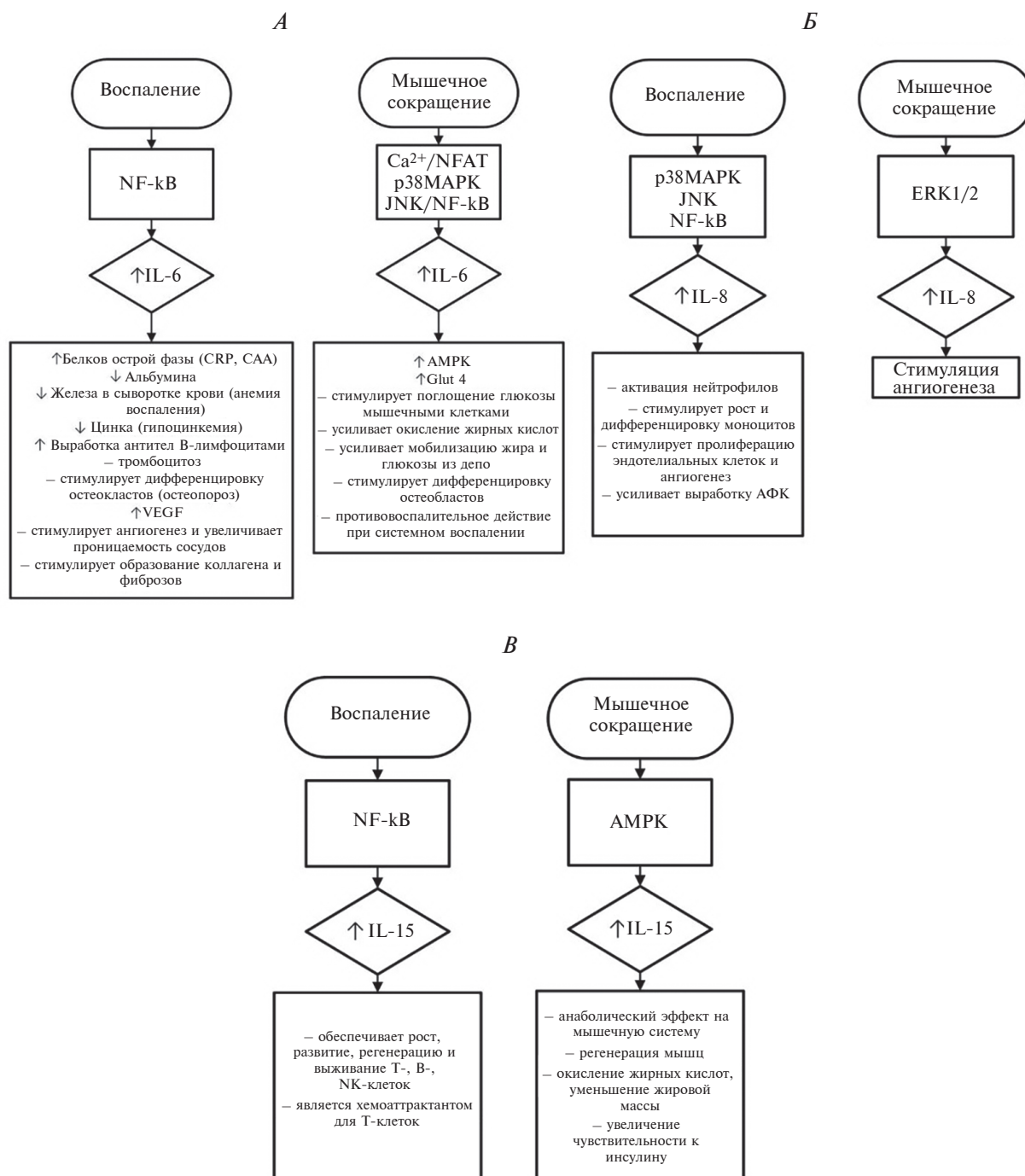


Рис. 5. Сигнальные пути экспрессии миокинов и их биологическая роль при воспалении и сокращении скелетных мышц.

А – IL-6; Б – IL-8; В – IL-15.

стимулируя ангиогенез посредством передачи сигналов рецептора CXCR2 [72].

Таким образом, биологическая роль IL-8 заключается в основном в обеспечении местных

реакций на фоне воспаления или мышечного сокращения. И в том и в другом случае IL-8 стимулирует ангиогенез. Применительно к физической активности данный эффект можно рассматривать

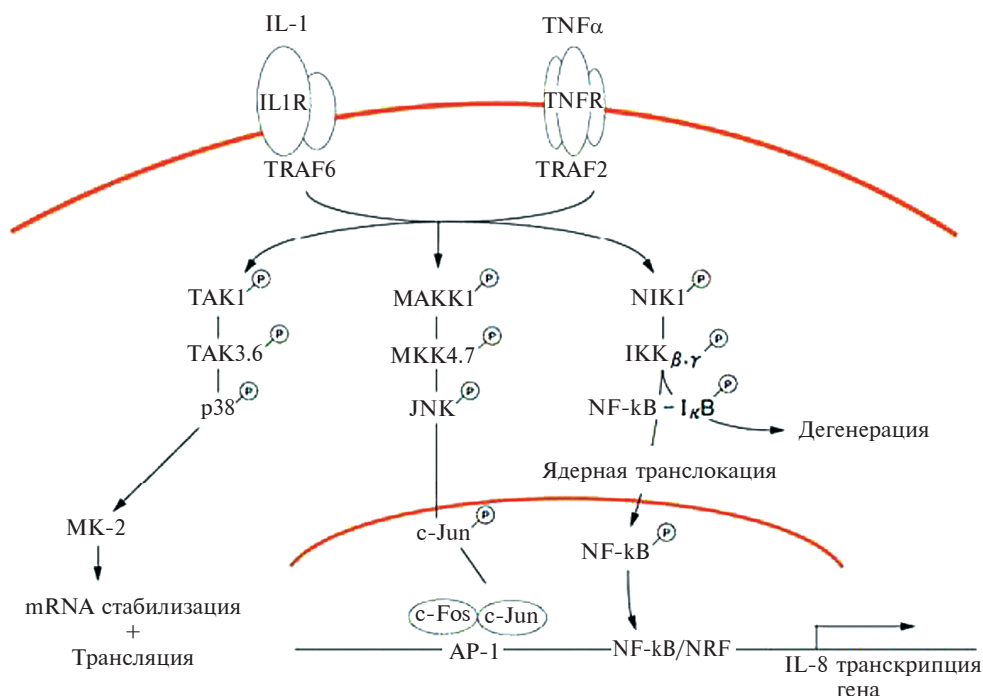


Рис. 6. Сигнальные пути продукции IL-8 при воспалении (адаптировано по [61]).

как адаптивный и вносящий существенный вклад в процесс формирования тренированности и повышения уровня мышечной выносливости за счет васкуляризации и увеличения скорости доставки кислорода к мышцам.

Биологическая роль IL-15 при воспалении и при мышечном сокращении

IL-15 представляет собой цитокин с важными иммунологическими функциями [73]. На уровне транскрипции регуляция осуществляется через транскрипционные факторы $\text{INF-}\alpha 2$, IRF-1, NF-IL6, γ -IRE, Myb, NF- κ B и GCF. Наиболее важным является сигнальный путь через NF- κ B [73].

IL-15 — многофункциональный цитокин, воздействующий на многие типы клеток и связывающий механизмы врожденного и приобретенного иммунитета [74, 75]. Он действует как фактор роста, а также способствует выживанию T-, B- и NK-клеток, предотвращая апоптоз за счет усиления антиапоптотических и подавления проапоптотических факторов [76]. IL-15 является хемоаттрактантом для T-лимфоцитов человека, он играет важную роль в регуляции T, NK и NK-T-клеток, а также необходим для различных функций B-клеток, дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток [77]. IL-15 участвует не только в поддержании наивных, эффекторных T-клеток и T-клеток памяти, но также играет доминирующую роль в их реактивации [78].

Регистрируется быстрое увеличение уровня IL-15 в крови в ответ на физическую нагрузку [79]. Решающее значение для выработки и высвобождения IL-15, индуцированного физической нагрузкой, имеет AMPK, которая на молекулярном уровне действует как датчик внутриклеточного запаса энергии в скелетных мышцах [80, 81]. У трансгенных мышей с функционально неактивной AMPK наблюдались сниженные уровни как мРНК IL-15, так и концентрации этого белка в плазме [82]. Таким образом, сигнальные пути продукции IL-15 при воспалении и мышечном сокращении существенно различаются. При воспалительных реакциях увеличение продукции IL-15 происходит преимущественно через NF- κ B, тогда как при физической нагрузке продукция IL-15 стимулируется через AMPK (рис. 5, B).

Воздействие высоких доз IL-15 приводит к метаболической адаптации, повышает чувствительность к инсулину, стимулирует окисление жирных кислот, защищает от ожирения и резистентности к инсулину. Таким образом, IL-15, секретируемый при сокращении мышц, может действовать как эндокринный фактор, улучшающий энергетический обмен в различных тканях. Кроме того, доказано, что IL-15 усиливает поглощение глюкозы в мышцах и стимулирует окислительный метаболизм [79]. Продукция IL-15, индуцированная физической активностью, может ослабить или даже подавить негативные эффекты TNF- α у пациентов с ожирением и диабетом, при котором имеется слабовыраженное системное воспаление [83]. Таким

образом, можно предположить, что IL-15 обладает противовоспалительным эффектом.

Действуя независимо или совместно с IGF-1, IL-15 способен индуцировать синтез тяжелых цепей миозина. Кроме того, IL-15 влияет на другие типы клеток, из которых состоят скелетные мышцы, такие как FAP. IL-15 стимулирует пролиферацию FAP, одновременно ингибируя его дифференцировку в адипоциты, тем самым способствуя регенерации мышц [84]. IL-15 также оказывает катаболическое действие на жировую ткань, снижая жировую массу [85, 86] (рис. 5, B).

Таким образом, биологическая роль IL-15 при воспалении заключается в поддержании работы клеток иммунной системы, тогда как при мышечном сокращении IL-15 обеспечивает энергетический обмен в мышечной ткани и стимулирует адаптационные изменения на фоне повторяющихся физических нагрузок.

Биологическая роль CXCL1 при воспалении и при мышечном сокращении

CXCL1 — один из важнейших хемокинов, входящий в группу хемотаксических цитокинов, участвующих в развитии многих воспалительных заболеваний. Экспрессия CXCL1 повышается при воспалительных реакциях, а также выполняет важные

физиологические функции, включая индукцию ангиогенеза и рекрутирование нейтрофилов [87].

Экспрессия CXCL1 регулируется многочисленными механизмами практически на всех возможных стадиях: амплификация гена [88], активация транскрипции за счет высокой базальной активации NF- κ B [89], влияние провоспалительных цитокинов на транскрипцию CXCL1 и мРНК CXCL1 [90].

Основная функция CXCL1 — обеспечение рекрутирования и активации лейкоцитов, способствующих воспалению [91, 92]. CXCL1 опосредует направленную иммиграцию воспалительных клеток и имеет решающее значение для привлечения нейтрофилов и моноцитов/макрофагов в зону воспаления. За исключением воспаления, CXCL1 также активен в ангиогенезе, заживлении ран и онкогенезе [93]. CXCL1 активирует ангиогенез при ремоделировании тканей [94].

Экспрессия CXCL1 в мышечных клетках усиливается при электрически стимулированном сокращении мышц и при беге на беговой дорожке [95, 96], это указывает на то, что CXCL1 представляет собой миокин [97]. Показано также, что CXCL1 экспрессируется в культивируемых мышечных клетках и ткани скелетных мышц [95].

Передача сигналов NF- κ B участвует в индуцированном пальмитатом увеличении экспрессии CXCL1 в мышечных трубках C2C12. Также

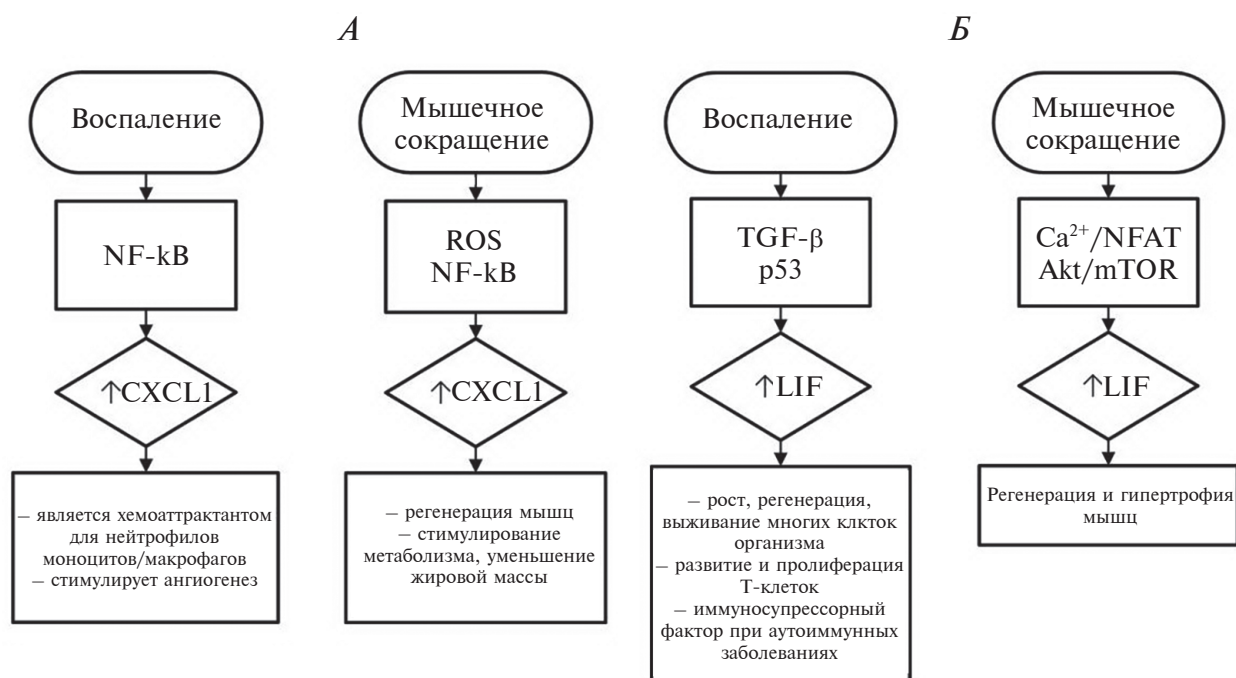


Рис. 7. Сигнальные пути экспрессии миокинов и их биологическая роль при воспалении и сокращении скелетных мышц.

A — CXCL1; B — LIF.

доказано влияние АФК на продукцию CXCL1 через NF- κ B. Таким образом, сигнальные пути активации транскрипции CXCL1 не различаются при воспалении и при мышечном сокращении и осуществляются преимущественно через NF- κ B (рис. 7, А).

Специфическая для мышц сверхэкспрессия CXCL1 усиливает окислительную способность скелетных мышц и активирует липолиз, снижая степень ожирения. Это указывает на роль миокина CXCL1 в регуляции энергетического метаболизма. Также подчеркивается важность CXCL1 для миогенеза из сателлитных клеток, который играет ключевую роль в поддержании массы скелетных мышц [87, 96] (рис. 7, А).

Таким образом, биологическая роль CXCL1 при воспалении заключается в обеспечении воспалительных реакций и стимуляции ангиогенеза, тогда как при мышечном сокращении CXCL1 обеспечивает местные реакции, усиливает энергетический обмен в мышечной ткани и стимулирует регенерацию мышц.

Биологическая роль LIF при воспалении и при мышечном сокращении

Фактор ингибирования лейкемии является представителем семейства цитокинов IL-6 [98]. Рецептор LIF образует гетеродимер с gp130 при связывании LIF, активирует сигнальные пути тирозинкиназы, вызывая изменения в транскрипции генов. Структура данного цитокина, механизмы его связывания с рецептором и пути начальной активации сигнальных путей подробно изучены [99], в то время как его физиологические и патологические эффекты пока остаются предметом исследования. LIF может оказывать самые разнообразные воздействия на клеточные функции, а его плеiotропия зависит от типа клеток [100].

LIF продуцируется почти всеми клетками и типами тканей [101]. При раке мРНК LIF экспрессируется клетками эпителиальной карциномы [102] и окружающими стромальными клетками (фибробластами, моноцитами, Т-клетками и макрофагами) [103]. В тканях молочной железы LIF способствует нормальному росту эпителиальных клеток молочной железы человека [104].

Уровень экспрессии LIF имеет множество регуляторов, которые могут различаться в зависимости от типа клеток или условий. Механизмы активации транскрипции LIF очень разнообразны в зависимости от источника его продукции и включают следующие: IL-4, гипоксия, TGF- β , p53 и др. Транскрипция LIF может быть инициирована посредством связывания транскрипционных факторов со Smad-связывающим элементом промотора гена LIF после передачи сигнала TGF- β [105].

LIF представляет собой цитокин, участвующий в ряде физиологических процессов, включая регуляцию дифференцировки, обновления и выживания клеток [99, 106]. LIF регулирует развитие и пролиферацию регуляторных Т-клеток (Tregs) [107]. Исследования в области трансплантационной медицины и аутоиммунных заболеваний также подтвердили, что LIF является иммуносупрессорным фактором [108]. Кроме того, LIF ингибирует активность липопротеинлипазы адипоцитов, подавляет дифференцировку стволовых клеток, поддерживает секрецию адренокортикотропного гормона в гипофизе, играет роль в развитии сосудов легких и альвеол, влияет на морфогенез мышечных тканей, индуцирует самообновление эмбриональных стволовых клеток, развитие нейронов и ремоделирование, заживление ран и защиту от ишемического повреждения [109].

В настоящее время LIF идентифицирован как миокин. По литературным данным уровень LIFmRNA увеличивается в скелетных мышцах в ответ на циклические и силовые упражнения [110]. Предполагается, что регуляция продукции LIF является кальций-зависимым процессом [111]. Показано, что экспрессия LIFmRNA модулируется кальцием в первичных скелетных миоцитах человека, эти клетки также обладают способностью продуцировать LIF в ответ на стимуляцию иономицином. Также есть сведения о том, что экспрессия LIF при стимуляции клетки иономицином опосредована Ca^{2+} /NFAT-зависимым механизмом [111] (рис. 7, Б).

LIF принадлежит значительная роль в обеспечении процесса гипертрофии мышц при силовых нагрузках [112]. Гипертрофия стимулируется выполнением силовых упражнений и во многом определяется активацией синтеза мышечных белков как следствие активации mTOR [113]. Гипертрофия при силовых нагрузках осуществляется за счет увеличения уровня гормона роста и IGF-I [114] и, как следствие, активации сигнальных каскадов через PI3K-Akt-mTOR [113]. В исследованиях *C. Broholm et al.* [110] показано, что силовые упражнения вызывают активацию PI3K, фосфорилирование mTOR и Akt, что, в свою очередь, увеличивает продукцию LIFmRNA в клетках скелетных мышц. LIFmRNA способствует пролиферации сателлитных клеток путем активации JunB и c-Myc [110].

Исходя из приведенных ранее данных, можно заключить, что при силовых упражнениях происходит увеличение продукции гормона роста и IGF-I, и, как следствие активация сигнальных каскадов через PI3K-Akt-mTOR [113]. Данная цепочка сигнальных каскадов вызывает экспрессию LIF, который играет ведущую роль в пролиферации миоцитов и гипертрофии мышц. Кроме того, выработка LIF опосредована Ca^{2+} /NFAT-зависимым механизмом [111].



Рис. 8. Миокины как регуляторы физиологического воспаления.

Таким образом, механизмы активации транскрипции LIFmRN при мышечном сокращении также значительно отличаются от других типов клеток при воспалительных реакциях (рис. 7, Б). В то же время биологическая роль LIF при воспалении и мышечном сокращении во многом схожа — в обоих случаях LIF оказывает влияние на пролиферацию клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрев эффекты миокинов, продуцируемых на фоне физической нагрузки, можно сделать вывод, что эти белки участвуют в обеспечении адаптационных изменений, про- и противовоспалительных реакциях для поддержания гомеостаза и суммарный эффект их может быть охарактеризован как физиологическое воспаление. При этом механизмы активации транскрипции многих миокинов значительно отличаются от аналогичных механизмов в клетках иммунной системы. Это позволяет предположить, что миокины можно рассматривать как факторы физиологического воспаления, которое не является патологическим процессом, а обеспечивает нормальные физиологические реакции

при физических нагрузках (рис. 8), включая энергетическое обеспечение, мышечную гипертрофию, ангиогенез и ремоделирование, восстановление поврежденных мышечных волокон.

Также представляется интересной некоторая параллель с недавними результатами *V. Jovasevic et al.* [115], которые полагают, что воспалительный процесс в нейронах гиппокампа необходим, чтобы информация перешла из кратковременной памяти в долговременную. Согласно результатам, полученным авторами, стимул запускает в этих нейронах цикл повреждения и восстановления ДНК, в результате чего образуются узлы памяти. Анализ нейронов в области гиппокампа показал, что у мышей активировались гены, которые участвуют в воспалительном пути с участием рецептора TLR9. При этом на фоне блокады TLR9 в нейронах гиппокампа у мышей не только не формировалась долговременная память, но и возникла глубокая нестабильность генома. Эти результаты позволяют предполагать, что процессы формирования долговременной памяти также являются разновидностью физиологического воспаления, протекающего в данном случае в нервной ткани. Некоторые цитокины (в том числе IL-6 и TNF-α) также вовлекаются в эти

процессы, активируя сигнальный путь, связанный с REL-ассоциированным белком р-65 (или RELA).

Продолжительность и модальность физических упражнений, необходимая для обеспечения благотворного влияния на организм, требует дальнейшего изучения. Чтобы достичь оптимального влияния на организм, необходим тщательный подбор режимов физических упражнений с учетом исходного состояния и индивидуальных особенностей.

Все изложенное позволяет сформулировать гипотезу о роли миокинов как факторов, стимулирующих развитие физиологического воспаления. Эффекты, которые вызывают миокины, продуцируемые на фоне физической нагрузки, участвуют в обеспечении адаптационных изменений, противовоспалительных реакциях и поддержании гомеостаза. Физиологическое воспаление при этом можно рассматривать как в некотором роде антагониста патологического воспаления, именно за счет этого антагонизма могут реализовываться многие положительные эффекты физических нагрузок, в том числе при метаболических нарушениях.

Финансирование работы. Исследование выполнено при поддержке программы развития Национального исследовательского Томского государственного университета “Приоритет 2030”.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rankin L.C., Artis D. Beyond host defense: Emerging functions of the immune system in regulating complex tissue physiology // *Cell*. 2018. V. 173. № 3. P. 554.
2. Punchard N.A., Whelan C.J., Adcock I. The Journal of Inflammation // *J. Inflamm.* 2004. V. 1. № 1. P. 1.
3. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature*. 2008. V. 454. № 7203. P. 428.
4. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame // *Cell*. 2010. V. 140. № 6. P. 771.
5. Mancinelli R., Checcaglini F., Coscia F. et al. Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: Focus on aging // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 16. P. 8520.
6. Hurley J.V. Acute inflammation. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1972. 144 p.
7. Spector W.G., Willoughby D.A. The inflammatory response // *Bacteriol. Rev.* 1963. V. 27. № 2. P. 117.
8. Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses // *Science*. 2021. V. 374. № 6571. P. 1070.
9. Brestoff J.R., Kim B.S., Saenz S.A. et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity // *Nature*. 2015. V. 519. № 7542. P. 242.
10. Qing H., Desrouleaux R., Israni-Winger K. et al. Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models // *Cell*. 2020. V. 182. № 6. P. 1660.
11. Brestoff J.R., Artis D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease // *Cell*. 2015. V. 161. № 1. P. 146.
12. Pedersen B.K. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 107. № 4. P. 1006.
13. Pedersen B.K., Akerström T.C.A., Nielsen A.R., Fischer C.P. Role of myokines in exercise and metabolism // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 3. P. 1093.
14. Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al. Proand anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans // *J. Physiol.* 1999. V. 515. Pt. 1. P. 287.
15. Benatti F., Pedersen B. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015. V. 11. № 2. P. 86.
16. Burini R.C., Anderson E., Durstine J.L., Carson J.A. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective // *Sports Med. Health Sci.* 2020. V. 2. № 1. P. 1.
17. Pedersen B.K., Febbraio M. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. № 4. P. 1379.
18. Fisher C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? // *Exerc. Immunol. Rev.* 2006. V. 12. P. 6.
19. Starkie R.L., Rolland J., Angus D.J. et al. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001. V. 280. № 4. P. C769.
20. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans: effect of intensity of exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. V. 83. № 6. P. 512.
21. Akira S., Tani T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* 1993. V. 54. P. 1.
22. Fiers W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level // *FEBS Lett.* 1991. V. 285. № 2. P. 199.
23. Mizuhara H., O'Neill E., Seki N. et al. T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6 // *J. Exp. Med.* 1994. V. 179. № 5. P. 1529.
24. Pilon N.J., Smith J.A.B., Alm P.S. et al. Distinctive exercise-induced inflammatory response and exerkine induction in skeletal muscle of people with type 2 diabetes // *Sci. Adv.* 2022. V. 8. № 36. P. eabo3192.
25. Dollet L., Lundell L.S., Chibalin A.V. et al. Exercise-induced crosstalk between immune cells and

- adipocytes in humans: Role of oncostatin-M // *Cell Rep. Med.* 2024. V. 5. № 1. P. 101348.
26. *Man K., Kutuyavin V.I., Chawla A.* Tissue immunometabolism: Development, physiology, and pathobiology // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 1. P. 11.
 27. *Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H. et al.* Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: A randomized controlled trial // *Cell Metab.* 2019. V. 29. № 4. P. 844.
 28. *Wernstedt Asterholm I., Tao C., Morley T.S. et al.* Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling // *Cell Metab.* 2014. V. 20. № 1. P. 103.
 29. *Čížková T., Štěpán M., Daďová K. et al.* Exercise training reduces inflammation of adipose tissue in the elderly: Cross-sectional and randomized interventional trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 105. № 12. P. e4510.
 30. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № 10. P. a016295.
 31. *Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T.* Interleukin-6 and the acute phase response // *Biochem J.* 1990. V. 265. № 3. P. 621.
 32. *Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al.* Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein // *Lancet.* 2001. V. 358. № 9275. P. 24.
 33. *Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al.* IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. № 9. P. 1271.
 34. *Liuzzi J.P., Lichten L.A., Rivera S. et al.* Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. № 19. P. 6843.
 35. *Ishibashi T., Kimura H., Shikama Y. et al.* Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice // *Blood.* 1989. V. 74. № 4. P. 1241.
 36. *Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K.* IL-17 and Th17 cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2009. V. 27. P. 485.
 37. *Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells // *Nature.* 2006. V. 441. № 7090. P. 235.
 38. *Ma C.S., Deenick E.K., Batten M., Tangye S.G.* The origins, function, and regulation of T follicular helper cells // *J. Exp. Med.* 2012. V. 209. № 7. P. 1241.
 39. *Okada M., Kitahara M., Kishimoto S. et al.* IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells // *J. Immunol.* 1988. V. 141. № 5. P. 1543.
 40. *Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al.* Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation // *J. Bone Miner Res.* 1996. V. 11. № 1. P. 88.
 41. *Poli V., Balena R., Fattori E. et al.* Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion // *EMBO J.* 1994. V. 13. № 5. P. 1189.
 42. *Hashizume M., Hayakawa N., Suzuki M., Mihara M.* IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF- α induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system // *Rheumatol. Int.* 2009. V. 29. № 12. P. 1449.
 43. *Duncan M.R., Berman B.* Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6 // *J. Invest Dermatol.* 1991. V. 97. № 4. P. 686.
 44. *Nash D., Hughes M.G., Butcher L. et al.* IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance // *Scand J. Med. Sci. Sports.* 2023. V. 33. № 1. P. 4.
 45. *Ikeda S., Tamura Y., Kakehi S., Sanada H.* Biochemical and biophysical research communications exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 473. № 4. P. 947.
 46. *Bruce C.R., Dyck D.J.* Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 287. № 4. P. 616.
 47. *Wolsk E., Mygind H., Grøndahl T.S. et al.* IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 299. № 5. P. 832.
 48. *Severinsen M.C.K., Pedersen B.K.* Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines // *Endocr. Rev.* 2020. V. 41. № 4. P. 594.
 49. *Olefsky J.M., Glass C.K.* Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. V. 72. P. 219.
 50. *Van Hall G., Steensberg A., Sacchetti M. et al.* Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. № 7. P. 3005.
 51. *Lehrskov L.L., Lyngbaek M.P., Soederlund L. et al.* Interleukin-6 delays gastric emptying in humans with direct effects on glycemic control // *Cell Metab.* 2018. V. 27. № 6. P. 1201.

52. *Juffer P., Jaspers R.T., Klein-Nulend J., Bakker A.D.* Mechanically loaded myotubes affect osteoclast formation // *Calcif. Tissue Int.* 2014. V. 94. № 3. P. 319.
53. *Lara-Castillo N., Johnson, M.L.* Bone-Muscle Mutual Interactions // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020. V. 18. № 4. P. 408.
54. *Hiscock N., Chan M.H.S., Bisucci T. et al.* Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 9. P. 992.
55. *Bakker A.D., Kulkarni R.N., Klein-Nulend J., Lems W.F.* IL-6 alters osteocyte signaling toward osteoblasts but not osteoclasts // *J. Dent Res.* 2014. V. 93. № 4. P. 394.
56. *Vargas N., Marino F.* A neuroinflammatory model for acute fatigue during exercise // *Sports Med.* 2014. V. 44. № 11. P. 1479.
57. *Proschinger S., Freese J.* Neuroimmunological and neuroenergetic aspects in exercise-induced fatigue // *Exerc. Immunol. Rev.* 2019. V. 25. P. 8.
58. *Кабачкова А.В., Захарова А.Н., Кривошеков С.Г., Капилевич Л.В.* Двигательная активность и когнитивная деятельность: особенности взаимодействия и механизмы влияния // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 5. С. 126.
59. *Steensberg A., Fischer C.P., Keller C. et al.* IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 285. № 2. P. E433.
60. *Jenkins D.E., Sreenivasan D., Carman F. et al.* Interleukin-6-mediated signaling in adrenal medullary chromaffin cells // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. № 6. P. 1138.
61. *Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J.* Interleukin-8: An evolving chemokine // *Cytokine.* 2022. V. 153. P. 155828.
62. *Vilotić A., Nacka-Aleksić M., Pirković A. et al.* IL-6 and IL-8: An overview of their roles in healthy and pathological pregnancies // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 23. P. 14574.
63. *Corre I., Pineau D., Hermouet S.* Interleukin-8: An autocrine/paracrine growth factor for human hematopoietic progenitors acting in synergy with colony stimulating factor-1 to promote monocyte-macrophage growth and differentiation // *Exp. Hematol.* 1999. V. 27. № 1. P. 28.
64. *Li A., Dubey S., Varney M.L. et al.* IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *J. Immunol.* 2003. V. 170. № 6. P. 3369.
65. *Brécharde S., Bueb J.-L., Tschirhart E.J.* Interleukin-8 primes oxidative burst in neutrophil-like HL-60 through changes in cytosolic calcium // *Cell Calcium.* 2005. V. 37. № 6. P. 531.
66. *Ruffino J.S., Davies N.A., Morris K. et al.* Moderate-intensity exercise alters markers of alternative activation in circulating monocytes in females- a putative role for PPARgamma // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016. V. 116. № 9. P. 1671.
67. *Aronson D., Violan M.A., Dufresne S.D. et al.* Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 99. № 6. P. 1251.
68. *Scheler M., Irmeler M., Lehr S. et al.* Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013. V. 305. № 8. P. 877.
69. *Bek E.L., McMillen M.A., Scott P. et al.* The effect of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats // *Clin. Sci.* 2002. V. 103. Suppl 48. P. 424S.
70. *Norrby K.* Interleukin-8 and de novo mammalian angiogenesis // *Cell Prolif.* 1996. V. 29. № 6. P. 315.
71. *Heidemann J., Ogawa H., Dwinell M.B. et al.* Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2 // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 10. P. 8508.
72. *Frydelund-Larsen L., Penkowa M., Akerstrom T. et al.* Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle // *Exp. Physiol.* 2007. V. 92. № 1. P. 233.
73. *Малашенкова И.К., Казанова Г.В., Дидковский Н.А.* Интерлейкин-15: строение, сигналинг и роль в иммунной защите // *Молекулярная медицина.* 2014. № 3. С. 9.
74. *Patidar M., Yadav N., Dalai S.K.* Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016. V. 31. P. 49.
75. *Pagliari D., Cianci R., Frosali S. et al.* The role of IL-15 in gastrointestinal diseases: a bridge between innate and adaptive immune response // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013. V. 24. № 5. P. 455.
76. *Fehniger T.A., Caligiuri M.A.* Interleukin 15: biology and relevance to human disease // *Blood.* 2001. V. 97. № 1. P. 14.
77. *Dubois S., Mariner J., Waldmann T.A., Tagaya Y.* IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 In trans to neighboring cells // *Immunity.* 2002. V. 17. № 5. P. 537.
78. *Cooper M.A., Bush J.E., Fehniger T.A. et al.* In vivo evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells // *Blood.* 2002. V. 100. № 10. P. 3633.
79. *Nadeau L., Aguer C.* Interleukin-15 as a myokine: mechanistic insight into its effect on skeletal muscle metabolism // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019. V. 44. № 3. P. 229.

80. *Nelke C., Dziewas R., Minnerup J. et al.* Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence // *EBioMedicine*. 2019. V. 49. P. 381.
81. *Kjobsted R., Hingst J.R., Fentz J. et al.* AMPK in skeletal muscle function and metabolism // *FASEB J.* 2018. V. 32. № 4. P. 1741.
82. *Crane J.D., MacNeil L.G., Lally J.S. et al.* Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging // *Aging Cell*. 2015. V. 14. № 4. P. 625.
83. *Duan Y., Li F., Wang W. et al.* Interleukin-15 in obesity and metabolic dysfunction: current understanding and future perspectives // *Obes. Rev.* 2017. V. 18. № 10. P. 1147.
84. *Kang X., Yang M.Y., Shi Y.X. et al.* Interleukin-15 facilitates muscle regeneration through modulation of fibro/adipogenic progenitors // *Cell Commun. Signaling*. 2018. V. 16. № 1. P. 42.
85. *Kalinkovich A., Livshits G.* Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis // *Ageing Res. Rev.* 2017. V. 35. P. 200.
86. *Gomarasca M., Banfi G., Lombardi G.* Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone // *Adv. Clin Chem.* 2020. V. 94. P. 155.
87. *Korbecki J., Barczak K., Gutowska I. et al.* *CXCL1*: gene, promoter, regulation of expression, mRNA stability, regulation of activity in the intercellular space // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 2. P. 792.
88. *Alvarez H., Opalinska J., Zhou L. et al.* Widespread hypomethylation occurs early and synergizes with gene amplification during esophageal carcinogenesis // *PLoS Genet.* 2011. V. 7. № 3. P. e1001356.
89. *Devalaraja M.N., Wang D.Z., Ballard D.W., Richmond A.* Elevated constitutive IkappaB kinase activity and IkappaB-alpha phosphorylation in Hs294T melanoma cells lead to increased basal MGSA/GRO-alpha transcription // *Cancer Res.* 1999. V. 59. № 6. P. 1372.
90. *Tsai Y.F., Huang C.C., Lin Y.S. et al.* Interleukin 17A promotes cell migration, enhances anoikis resistance, and creates a microenvironment suitable for triple negative breast cancer tumor metastasis // *Cancer Immunol. Immunother.* 2021. V. 70. № 8. P. 2339.
91. *Wu C.L., Yin R., Wang S.N., Ying R.* A Review of *CXCL1* in cardiac fibrosis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 674498.
92. *Besnard A.G., Struyf S., Guabiraba R. et al.* *CXCL6* antibody neutralization prevents lung inflammation and fibrosis in mice in the bleomycin model // *J. Leukoc. Biol.* 2013. V. 94. № 6. P. 317.
93. *Wilson C.L., Jurk D., Fullard N. et al.* *NF-κB1* is a suppressor of neutrophil-driven hepatocellular carcinoma // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6818.
94. *Kang J., Hur J., Kang J.A. et al.* Priming mobilized peripheral blood mononuclear cells with the "activated platelet supernatant" enhances the efficacy of cell therapy for myocardial infarction of rats // *Cardiovas. Ther.* 2016. V. 34. № 4. P. 245.
95. *Iwasaki S., Miyake M., Hayashi S. et al.* Effect of myostatin on chemokine expression in regenerating skeletal muscle cells // *Cells Tissues Organs*. 2013. V. 198. № 1. P. 66.
96. *Pedersen L., Olsen C.H., Pedersen B.K., Hojman P.* Muscle-derived expression of the chemokine *CXCL1* attenuates diet-induced obesity and improves fatty acid oxidation in the muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 302. № 7. P. 831.
97. *Masuda S., Tanaka M., Inoue T. et al.* Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 is a myokine induced by palmitate and is required for myogenesis in mouse satellite cells // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2018. V. 222. № 3. P. 12975.
98. *Rose-John S.* Interleukin-6 Family Cytokines // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018. V. 10. № 2. P. a028415.
99. *Nicola N.A., Babon J.J.* Leukemia inhibitory factor (LIF) // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. V. 26. № 5. P. 533.
100. *Jorgensen M.M., de la Puente P.* Leukemia inhibitory factor: An important cytokine in pathologies and cancer // *Biomolecules*. 2022. V. 12. № 2. P. 217.
101. *Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al.* Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // *Science*. 2015. V. 347. № 6220. P. 1260419.
102. *Kamohara H., Sakamoto K., Ishiko T. et al.* Leukemia inhibitory factor induces apoptosis and proliferation of human carcinoma cells through different oncogene pathways // *Int. J. Cancer*. 1997. V. 72. № 4. P. 687.
103. *Morton S.D., Cadamuro M., Brivio S. et al.* Leukemia inhibitory factor protects cholangiocarcinoma cells from drug-induced apoptosis via a PI3K/AKT-dependent Mcl-1 activation // *Oncotarget*. 2015. V. 6. № 28. P. 26052.
104. *Grant S.L., Douglas A.M., Goss G.A., Begley C.G.* Oncostatin M and leukemia inhibitory factor regulate the growth of normal human breast epithelial cells // *Growth Factors*. 2001. V. 19. № 3. P. 153.
105. *Humbert L., Ghoslan M., Canaff L. et al.* The leukemia inhibitory factor (LIF) and p21 mediate the TGFβ tumor suppressive effects in human cutaneous melanoma // *BMC Cancer*. 2015. V. 15. P. 200.
106. *Wrona E., Potemski P., Sclafani F., Borowiec M.* Leukemia Inhibitory Factor: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Pancreatic Cancer // *Arch Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2021. V. 69. № 1. P. 2.
107. *Gao W., Thompson L., Zhou Q. et al.* Treg versus Th17 lymphocyte lineages are cross-regulated by LIF versus IL-6 // *Cell Cycle*. 2009. V. 8. № 9. P. 1444.

108. Metcalfe S.M., Watson T.J., Shurey S. et al. Leukemia inhibitory factor is linked to regulatory transplantation tolerance // *Transplantation*. 2005. V. 79. № 6. P. 726.
109. Silver J.S., Hunter C.A. gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer // *J. Leukoc. Biol.* 2010. V. 88. № 6. P. 1145.
110. Broholm C., Laye M.J., Brandt C. et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 1. P. 251.
111. Broholm C., Mortensen O.H., Nielsen S. et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle // *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 8. P. 2195.
112. Sakuma K., Watanabe K., Sano M. et al. Differential adaptation of growth and differentiation factor 8/myostatin, fibroblast growth factor 6 and leukemia inhibitory factor in overloaded, regenerating and denervated rat muscles // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. V. 1497. № 1. P. 77.
113. Bodine S.C., Stitt T.N., Gonzalez M. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo // *Nat. Cell Biol.* 2001. V. 3. № 11. P. 1014.
114. Takano H., Morita T., Iida H. et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005. V. 95. № 1. P. 65.
115. Jovasevic V., Wood E.M., Cicvaric A. et al. Formation of memory assemblies through the DNA-sensing TLR9 pathway // *Nature*. 2024. V. 628. № 8006. P. 145.
8. Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses // *Science*. 2021. V. 374. № 6571. P. 1070.
9. Brestoff J.R., Kim B.S., Saenz S.A. et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity // *Nature*. 2015. V. 519. № 7542. P. 242.
10. Qing H., Desrouleaux R., Israni-Winger K. et al. Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models // *Cell*. 2020. V. 182. № 6. P. 1660.
11. Brestoff J. R., Artis D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease // *Cell*. 2015. V. 161. № 1. P. 146.
12. Pedersen B.K. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 107. № 4. P. 1006.
13. Pedersen B.K., Akerström T.C.A., Nielsen A.R., Fischer C.P. Role of myokines in exercise and metabolism // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 3. P. 1093.
14. Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al. Proand anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans // *J. Physiol.* 1999. V. 515. Pt. 1. P. 287.
15. Benatti F., Pedersen B. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015. V. 11. № 2. P. 86.
16. Burini R.C., Anderson E., Durstine J.L., Carson J.A. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective // *Sports Med. Health Sci.* 2020. V. 2. № 1. P. 1.
17. Pedersen B.K., Febbraio M. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. № 4. P. 1379.
18. Fisher C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? // *Exerc. Immunol. Rev.* 2006. V. 12. P. 6.
19. Starkie R.L., Rolland J., Angus D.J. et al. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001. V. 280. № 4. P. C769.
20. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans: effect of intensity of exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. V. 83. № 6. P. 512.
21. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* 1993. V. 54. P. 1.
22. Fiers W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level // *FEBS Lett.* 1991. V. 285. № 2. P. 199.
23. Mizuhara H., O'Neill E., Seki N. et al. T cell activation associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6 // *J. Exp. Med.* 1994. V. 179. № 5. P. 1529.

REFERENCES

24. *Pillon N.J., Smith J.A.B., Alm P.S. et al.* Distinctive exercise-induced inflammatory response and exerkine induction in skeletal muscle of people with type 2 diabetes // *Sci. Adv.* 2022. V. 8. № 36. P. eabo3192.
25. *Dollet L., Lundell L.S., Chibalin A.V. et al.* Exercise-induced crosstalk between immune cells and adipocytes in humans: Role of oncostatin-M // *Cell Rep. Med.* 2024. V. 5. № 1. P. 101348.
26. *Man K., Kutayavin V.I., Chawla A.* Tissue immunometabolism: Development, physiology, and pathobiology // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 1. P. 11.
27. *Wedell-Neergaard A.S., Lang Lehrskov L., Christensen R.H. et al.* Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: A randomized controlled trial // *Cell Metab.* 2019. V. 29. № 4. P. 844.
28. *Wernstedt Asterholm I., Tao C., Morley T.S. et al.* Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling // *Cell Metab.* 2014. V. 20. № 1. P. 103.
29. *Čížková T., Štěpán M., Daďová K. et al.* Exercise training reduces inflammation of adipose tissue in the elderly: Cross-sectional and randomized interventional trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 105. № 12. P. e4510.
30. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № 10. P. a016295.
31. *Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T.* Interleukin-6 and the acute phase response // *Biochem J.* 1990. V. 265. № 3. P. 621.
32. *Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al.* Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein // *Lancet.* 2001. V. 358. № 9275. P. 24.
33. *Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al.* IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. № 9. P. 1271.
34. *Liuzzi J.P., Lichten L.A., Rivera S. et al.* Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. № 19. P. 6843.
35. *Ishibashi T., Kimura H., Shikama Y. et al.* Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice // *Blood.* 1989. V. 74. № 4. P. 1241.
36. *Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K.* IL-17 and Th17 cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2009. V. 27. P. 485.
37. *Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells // *Nature.* 2006. V. 441. № 7090. P. 235.
38. *Ma C.S., Deenick E.K., Batten M., Tangye S.G.* The origins, function, and regulation of T follicular helper cells // *J. Exp. Med.* 2012. V. 209. № 7. P. 1241.
39. *Okada M., Kitahara M., Kishimoto S. et al.* IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells // *J. Immunol.* 1988. V. 141. № 5. P. 1543.
40. *Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al.* Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation // *J. Bone Miner Res.* 1996. V. 11. № 1. P. 88.
41. *Poli V., Balena R., Fattori E. et al.* Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion // *EMBO J.* 1994. V. 13. № 5. P. 1189.
42. *Hashizume M., Hayakawa N., Suzuki M., Mihara M.* IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF- α induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system // *Rheumatol. Int.* 2009. V. 29. № 12. P. 1449.
43. *Duncan M.R., Berman B.* Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6 // *J. Invest Dermatol.* 1991. V. 97. № 4. P. 686.
44. *Nash D., Hughes M.G., Butcher L. et al.* IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance // *Scand J. Med. Sci. Sports.* 2023. V. 33. № 1. P. 4.
45. *Ikeda S., Tamura Y., Kakehi S., Sanada H.* Biochemical and biophysical research communications exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 473. № 4. P. 947.
46. *Bruce C.R., Dyck D.J.* Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 287. № 4. P. 616.
47. *Wolsk E., Mygind H., Grøndahl T.S. et al.* IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 299. № 5. P. 832.
48. *Severinsen M.C.K., Pedersen B.K.* Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines // *Endocr. Rev.* 2020. V. 41. № 4. P. 594.
49. *Olefsky J.M., Glass C.K.* Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. V. 72. P. 219.
50. *Van Hall G., Steensberg A., Sacchetti M. et al.* Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. № 7. P. 3005.

51. *Lehrskov L.L., Lyngbaek M.P., Soederlund L. et al.* Interleukin-6 delays gastric emptying in humans with direct effects on glycemic control // *Cell Metab.* 2018. V. 27. № 6. P. 1201.
52. *Juffer P., Jaspers R.T., Klein-Nulend J., Bakker A.D.* Mechanically loaded myotubes affect osteoclast formation // *Calcif. Tissue Int.* 2014. V. 94. № 3. P. 319.
53. *Lara-Castillo N., Johnson, M.L.* Bone-Muscle Mutual Interactions // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020. V. 18. № 4. P. 408.
54. *Hiscock N., Chan M.H.S., Bisucci T. et al.* Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 9. P. 992.
55. *Bakker A.D., Kulkarni R.N., Klein-Nulend J., Lems W.F.* IL-6 alters osteocyte signaling toward osteoblasts but not osteoclasts // *J. Dent Res.* 2014. V. 93. № 4. P. 394.
56. *Vargas N., Marino F.* A neuroinflammatory model for acute fatigue during exercise // *Sports Med.* 2014. V. 44. № 11. P. 1479.
57. *Proschinger S., Freese J.* Neuroimmunological and neuroenergetic aspects in exercise-induced fatigue // *Exerc. Immunol. Rev.* 2019. V. 25. P. 8.
58. *Kabachkova A.V., Zakharova A.N., Krivoshchekov S.G., Kapilevich L.V.* Motor activity and cognitive activity: features of interaction and mechanisms of influence // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 5. P. 598.
59. *Steensberg A., Fischer C.P., Keller C. et al.* IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 285. № 2. P. E433.
60. *Jenkins D.E., Sreenivasan D., Carman F. et al.* Interleukin-6-mediated signaling in adrenal medullary chromaffin cells // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. № 6. P. 1138.
61. *Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J.* Interleukin-8: An evolving chemokine // *Cytokine.* 2022. V. 153. P. 155828.
62. *Vilotić A., Nacka-Aleksić M., Pirković A. et al.* IL-6 and IL-8: An overview of their roles in healthy and pathological pregnancies // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 23. P. 14574.
63. *Corre I., Pineau D., Hermouet S.* Interleukin-8: An autocrine/paracrine growth factor for human hematopoietic progenitors acting in synergy with colony stimulating factor-1 to promote monocyte-macrophage growth and differentiation // *Exp. Hematol.* 1999. V. 27. № 1. P. 28.
64. *Li A., Dubey S., Varney M.L. et al.* IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *J. Immunol.* 2003. V. 170. № 6. P. 3369.
65. *Brécard S., Bueb J.-L., Tschirhart E.J.* Interleukin-8 primes oxidative burst in neutrophil-like HL-60 through changes in cytosolic calcium // *Cell Calcium.* 2005. V. 37. № 6. P. 531.
66. *Ruffino J.S., Davies N.A., Morris K. et al.* Moderate-intensity exercise alters markers of alternative activation in circulating monocytes in females- a putative role for PPARgamma // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016. V. 116. № 9. P. 1671.
67. *Aronson D., Violan M.A., Dufresne S.D. et al.* Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 99. № 6. P. 1251.
68. *Scheler M., Irmeler M., Lehr S. et al.* Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013. V. 305. № 8. P. 877.
69. *Bek E.L., McMillen M.A., Scott P. et al.* The effect of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats // *Clin. Sci.* 2002. V. 103. Suppl 48. P. 424S.
70. *Norrby K.* Interleukin-8 and de novo mammalian angiogenesis // *Cell Prolif.* 1996. V. 29. № 6. P. 315.
71. *Heidemann J., Ogawa H., Dwinell M.B. et al.* Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2 // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 10. P. 8508.
72. *Frydelund-Larsen L., Penkowa M., Akerstrom T. et al.* Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle // *Exp. Physiol.* 2007. V. 92. № 1. P. 233.
73. *Malashenkova I.K., Casanova G.V., Didkovsky N.A.* Interleukin-15: the structure, signaling and role in the immune protection // *Molecular Medicine.* 2014. № 3. P. 9.
74. *Patidar M., Yadav N., Dalai S.K.* Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016. V. 31. P. 49.
75. *Pagliari D., Cianci R., Frosali S. et al.* The role of IL-15 in gastrointestinal diseases: a bridge between innate and adaptive immune response // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013. V. 24. № 5. P. 455.
76. *Fehniger T.A., Caligiuri M.A.* Interleukin 15: biology and relevance to human disease // *Blood.* 2001. V. 97. № 1. P. 14.
77. *Dubois S., Mariner J., Waldmann T.A., Tagaya Y.* IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 in trans to neighboring cells // *Immunity.* 2002. V. 17. № 5. P. 537.
78. *Cooper M.A., Bush J.E., Fehniger T.A. et al.* In vivo evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells // *Blood.* 2002. V. 100. № 10. P. 3633.

79. Nadeau L., Aguer C. Interleukin-15 as a myokine: mechanistic insight into its effect on skeletal muscle metabolism // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019. V. 44. № 3. P. 229.
80. Nelke C., Dziewas R., Minnerup J. et al. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence // *EBioMedicine.* 2019. V. 49. P. 381.
81. Kjobsted R., Hingst J.R., Fentz J. et al. AMPK in skeletal muscle function and metabolism // *FASEB J.* 2018. V. 32. № 4. P. 1741.
82. Crane J.D., MacNeil L.G., Lally J.S. et al. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging // *Aging Cell.* 2015. V. 14. № 4. P. 625.
83. Duan Y., Li F., Wang W. et al. Interleukin-15 in obesity and metabolic dysfunction: current understanding and future perspectives // *Obes. Rev.* 2017. V. 18. № 10. P. 1147.
84. Kang X., Yang M.Y., Shi Y.X. et al. Interleukin-15 facilitates muscle regeneration through modulation of fibro/adipogenic progenitors // *Cell Commun. Signaling.* 2018. V. 16. № 1. P. 42.
85. Kalinkovich A., Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis // *Ageing Res. Rev.* 2017. V. 35. P. 200.
86. Gomasasca M., Banfi G., Lombardi G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone // *Adv. Clin Chem.* 2020. V. 94. P. 155.
87. Korbecki J., Barczak K., Gutowska I. et al. CXCL1: gene, promoter, regulation of expression, mRNA stability, regulation of activity in the intercellular space // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 2. P. 792.
88. Alvarez H., Opalinska J., Zhou L. et al. Widespread hypomethylation occurs early and synergizes with gene amplification during esophageal carcinogenesis // *PLoS Genet.* 2011. V. 7. № 3. P. e1001356.
89. Devalaraja M.N., Wang D.Z., Ballard D.W., Richmond A. Elevated constitutive IkappaB kinase activity and IkappaB-alpha phosphorylation in Hs294T melanoma cells lead to increased basal MGSA/GRO-alpha transcription // *Cancer Res.* 1999. V. 59. № 6. P. 1372.
90. Tsai Y.F., Huang C.C., Lin Y.S. et al. Interleukin 17A promotes cell migration, enhances anoikis resistance, and creates a microenvironment suitable for triple negative breast cancer tumor metastasis // *Cancer Immunol. Immunother.* 2021. V. 70. № 8. P. 2339.
91. Wu C.L., Yin R., Wang S.N., Ying R. A Review of CXCL1 in cardiac fibrosis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 674498.
92. Besnard A.G., Struyf S., Guabiraba R. et al. CXCL6 antibody neutralization prevents lung inflammation and fibrosis in mice in the bleomycin model // *J. Leukoc. Biol.* 2013. V. 94. № 6. P. 317.
93. Wilson C.L., Jurk D., Fullard N. et al. NFκB1 is a suppressor of neutrophil-driven hepatocellular carcinoma // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6818.
94. Kang J., Hur J., Kang J.A. et al. Priming mobilized peripheral blood mononuclear cells with the "activated platelet supernatant" enhances the efficacy of cell therapy for myocardial infarction of rats // *Cardiovas. Ther.* 2016. V. 34. № 4. P. 245.
95. Iwasaki S., Miyake M., Hayashi S. et al. Effect of myostatin on chemokine expression in regenerating skeletal muscle cells // *Cells Tissues Organs.* 2013. V. 198. № 1. P. 66.
96. Pedersen L., Olsen C.H., Pedersen B.K., Hojman P. Muscle-derived expression of the chemokine CXCL1 attenuates diet-induced obesity and improves fatty acid oxidation in the muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 302. № 7. P. 831.
97. Masuda S., Tanaka M., Inoue T. et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 is a myokine induced by palmitate and is required for myogenesis in mouse satellite cells // *Acta Physiol. (Oxf).* 2018. V. 222. № 3. P. 12975.
98. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018. V. 10. № 2. P. a028415.
99. Nicola N.A., Babon J.J. Leukemia inhibitory factor (LIF) // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. V. 26. № 5. P. 533.
100. Jorgensen M.M., de la Puente P. Leukemia inhibitory factor: An important cytokine in pathologies and cancer // *Biomolecules.* 2022. V. 12. № 2. P. 217.
101. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // *Science.* 2015. V. 347. № 6220. P. 1260419.
102. Kamohara H., Sakamoto K., Ishiko T. et al. Leukemia inhibitory factor induces apoptosis and proliferation of human carcinoma cells through different oncogene pathways // *Int. J. Cancer.* 1997. V. 72. № 4. P. 687.
103. Morton S.D., Cadamuro M., Brivio S. et al. Leukemia inhibitory factor protects cholangiocarcinoma cells from drug-induced apoptosis via a PI3K/AKT-dependent Mcl-1 activation // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 28. P. 26052.
104. Grant S.L., Douglas A.M., Goss G.A., Begley C.G. Oncostatin M and leukemia inhibitory factor regulate the growth of normal human breast epithelial cells // *Growth Factors.* 2001. V. 19. № 3. P. 153.
105. Humbert L., Ghoslan M., Canaff L. et al. The leukemia inhibitory factor (LIF) and p21 mediate the TGFβ tumor suppressive effects in human cutaneous melanoma // *BMC Cancer.* 2015. V. 15. P. 200.
106. Wrona E., Potemski P., Sclafani F., Borowiec M. Leukemia Inhibitory Factor: A Potential Biomarker

- and Therapeutic Target in Pancreatic Cancer // Arch Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2021. V. 69. № 1. P. 2.
107. Gao W., Thompson L., Zhou Q. et al. Treg versus Th17 lymphocyte lineages are cross-regulated by LIF versus IL-6 // Cell Cycle. 2009. V. 8. № 9. P. 1444.
 108. Metcalfe S.M., Watson T.J., Shurey S. et al. Leukemia inhibitory factor is linked to regulatory transplantation tolerance // Transplantation. 2005. V. 79. № 6. P. 726.
 109. Silver J.S., Hunter C.A. gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer // J. Leukoc. Biol. 2010. V. 88. № 6. P. 1145.
 110. Broholm C., Laye M.J., Brandt C. et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation // J. Appl. Physiol. 2011. V. 111. № 1. P. 251.
 111. Broholm C., Mortensen O.H., Nielsen S. et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle // J. Physiol. 2008. V. 586. № 8. P. 2195.
 112. Sakuma K., Watanabe K., Sano M. et al. Differential adaptation of growth and differentiation factor 8/ myostatin, fibroblast growth factor 6 and leukemia inhibitory factor in overloaded, regenerating and denervated rat muscles // Biochim. Biophys. Acta. 2000. V. 1497. № 1. P. 77.
 113. Bodine S.C., Stitt T.N., Gonzalez M. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo // Nat. Cell Biol. 2001. V. 3. № 11. P. 1014.
 114. Takano H., Morita T., Iida H. et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow // Eur. J. Appl. Physiol. 2005. V. 95. № 1. P. 65.
 115. Jovasevic V., Wood E.M., Cicvaric A. et al. Formation of memory assemblies through the DNA-sensing TLR9 pathway // Nature. 2024. V. 628. № 8006. P. 145.

Myokines as a Factor of Physiological Inflammation

A. N. Zakharova^a, K. G. Milovanova^a, S. G. Krivoshchekov^b, L. V. Kapilevich^{a,*}

^aNational Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

^bScientific Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

*E-mail: kapil@yandex.ru

Currently, a new approach to the concept of “inflammation” has been formed. Increasing evidence indicates that cellular and molecular mediators of inflammation are involved in a wide range of biological processes, including tissue remodeling, metabolism, thermogenesis, and nervous system function. Given the diversity of biological processes involving inflammatory signals and cells, the traditional view of inflammation as a response to infection or tissue damage is incomplete, since inflammation can occur in the absence of these triggers. The review examines the effects caused by myokines produced during physical activity. It can be argued that these proteins are involved in ensuring adaptive changes, pro- and anti-inflammatory reactions to maintain homeostasis, and their overall effect can be characterized as physiological inflammation. At the same time, the mechanisms of transcription activation of many myokines differ significantly from similar mechanisms in cells of the immune system. This suggests that myokines can be considered as factors of physiological inflammation, which is not a pathological process, but ensures normal physiological reactions during physical activity. A hypothesis has been formulated about the role of myokines as factors stimulating the development of physiological inflammation. The effects caused by myokines produced during physical activity are involved in ensuring adaptive changes, anti-inflammatory reactions and maintaining homeostasis. Physiological inflammation can be considered as, in some way, an antagonist of pathological inflammation; it is due to this antagonism that many positive effects of physical activity, including metabolic disorders, can be realized.

Keywords: physiological inflammation, motor activity, myokines, adaptation.