

ISSN 0131-1646

Том 50, Номер 6

Ноябрь - Декабрь 2024



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 50, номер 6, 2024

Ноябрь–Декабрь

Вызванные потенциалы среднего мозга и коры человека, зарегистрированные в ответ на переход с согласного на гласный звук

А. О. Канцерова, Л. Б. Окнина, Д. И. Пицхелаури, В. В. Подленич,

Я. О. Вологдина, И. А. Зибер, Е. В. Стрельникова

3

Компоненты вызванных потенциалов фронтальных областей коры, связанные с классификацией изображений и не зависящие от физических характеристик стимулов

Г. А. Моисеенко, С. А. Коскин, С. В. Пронин, В. Н. Чихман, Е. А. Вершинина, О. В. Жукова

13

Прыжковые тесты после опорной разгрузки различной продолжительности: максимальная высота и точность выполнения

Г. К. Примаченко, А. В. Шпаков, А. В. Воронов, Н. Н. Соколов

25

Реакция на движущийся объект у лиц с болезнью Паркинсона после курса “сухой” иммерсии

О. Г. Третьякова, А. Ю. Мейгал, Л. И. Герасимова-Мейгал, М. М. Буркин

35

Площадь плантарной поверхности как индикатор функционального состояния стопы у детей

П. И. Храмцов, А. М. Курганский

44

Ассоциация полиморфного маркера RS1614148 гена *EGLN1* с аэробными возможностями спортсменов

А. З. Даутова, Е. В. Валеева, Е. А. Семенова, Ф. А. Мавлиев, А. А. Зверев,

А. С. Назаренко, А. К. Ларин, Э. В. Генерозов, И. И. Ахметов

52

Сравнительное определение иммунологических показателей для оценки фантомных болей

М. А. Мягкова, З. В. Боброва, С. Н. Петроченко, А. С. Крылов, И. А. Мосейкин

61

ОБЗОРЫ

Применение различных типов механической опорной стимуляции в коррекции двигательных нарушений

М. П. Бекренева, А. М. Рябова, А. А. Савеко

70

Общность синдрома перетренированности и синдрома относительного дефицита энергии в спорте (*REDs*). Анализ литературы

Е. А. Гаврилова, О. А. Чурганов, О. Ю. Павлова, Е. В. Брынцева,

А. В. Рассказова, М. В. Горкин, А. К. Саркисов, А. Б. Дидора, В. И. Шитова

80

Современные представления об энергетическом балансе и доступности энергии в спорте

Е. А. Бушманова, А. Ю. Людинина

92

Боевой стресс: механизмы формирования и мишени направленного фармакологического воздействия

С. В. Чепур

107

ХРОНИКА

К 70-летию врача-радиобиолога и физиолога, академика Игоря Борисовича Ушакова

Ю. А. Бубеев, А. С. Штemberg

117

CONTENTS

Vol. 50, No. 6, 2024

November–December

Evoked Potentials of the Human Midbrain and Cortex Registered in Response to the Transition from a Consonant to a Vowel Sound

*A. O. Kantserova, L. B. Oknina, D. I. Pitskhelauri, V. V. Podlepich,
Y. O. Vologdina, I. A. Sieber, E. V. Strelnikova*

3

Components of Evoked Potentials in Frontal Cortex Areas Associated with Image Classification and Independent of Physical Characteristics of Stimuli

G. A. Moiseenko, S. A. Koskin, S. V. Pronin, V. N. Chikhman, E. A. Vershinina, O. V. Zhukova

13

Jump Tests after Support Unloading of Various Durations: Maximum Height and Accuracy of Implementation

G. K. Primachenko, A. V. Shpakov, A. V. Voronov, N. N. Sokolov

25

Manual Interception of Moving Target in Persons with Parkinson's Disease after a Course of Dry Immersion Sessions

O. G. Tretjakova, A. Yu. Meigal, L. I. Gerasimova-Meigal, M. M. Burkin

35

Change in the Area of the Plantar Surface of the Foot as an Indicator of its Functional State in Children

P. I. Khramtsov, A. M. Kurgansky

44

Association of the Polymorphic Marker rs1614148 of the *EGLN1* Gene with Aerobic Capacity of Athletes

*A. Z. Dautova, E. V. Valeeva, E. A. Semenova, F. A. Mayliev, A. A. Zverev,
A. S. Nazarenko, A. K. Larin, E. V. Generozov, I. I. Ahmetov*

52

Comparative Determination of Immunological Indicators for Assessment of Phantom Pain

M. A. Myagkova, Z. V. Bobrova, S. N. Petrochenko, A. S. Krylov, I. A. Moseykin

61

REVIEWS

The Use of Different Types of Mechanical Support Stimulation in the Correction of Motor Disorders

M. P. Bekreneva, A. M. Riabova, A. A. Saveko

70

The Commonality of Overtraining Syndrome and Relative Energy Deficit Syndrome in Sports (REDs). Literature Review

*E. A. Gavrilova, O. A. Churjanov, O. Y. Pavlova, E. V. Bryntseva, A. V. Rasskazova,
M. V. Gorkin, A. K. Sarkisov, A. B. Didora, V. I. Shitova*

80

The Modern Concepts of Energy Balance and Energy Availability in Sports

E. A. Bushanova, A. Yu. Lyudinina

92

Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects

S. V. Chepur

107

CHRONICLE

To the 70th anniversary of the radiobiologist and physiologist, academician Igor Borisovich Ushakov

Yu. A. Bubeev, A. S. Shtemberg

117

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ СРЕДНЕГО МОЗГА И КОРЫ ЧЕЛОВЕКА, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В ОТВЕТ НА ПЕРЕХОД С СОГЛАСНОГО НА ГЛАСНЫЙ ЗВУК

© 2024 г. А. О. Канцерова^{1,*}, Л. Б. Окнина¹, Д. И. Пицхелаури², В. В. Подлепич²,
Я. О. Вологдина^{1,2}, И. А. Зибер³, Е. В. Стрельникова¹

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

²ФГАОУ “Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*E-mail: anna.kantserova@gmail.com

Поступила в редакцию 12.08.2023 г.

После доработки 18.07.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

Речь – это непрерывный поток звуков. Для восприятия речи необходимо во время ее звучания выделять дискретные единицы, имеющие различную частоту, громкость и длительность. Целью данного исследования было выявить ответы коры и среднего мозга человека на переход от согласного к гласному звуку в слоге. В исследовании проводили анализ и сопоставление вызванных потенциалов (ВП), записанных при помощи глубинных электродов у 2 пациентов во время интраоперационного мониторинга (ИОМ), с ВП, записанными у 29 здоровых добровольцев с поверхности кожи головы. На ВП, зарегистрированных в ответ на слоги и гласные звуки, выявлялись группы пиков, следующие за началом звучания стимула и за переходом с согласного на гласный звук. На ВП пациентов выделялись сходные друг с другом группы коротколатентных пиков – *S* (от английского *start* – “начало”) и *C* (от английского *change* – “смена”), следующие за началом звучания стимула и за переходом с согласного на гласный звук соответственно. Их латентности не имели между собой достоверных различий ($p > 0.05$). Аналогично на ВП здоровых испытуемых выделялись сходные друг с другом комплексы длиннолатентных пиков $N1_S-P2_S$ и $N1_C-P2_C$. Их латентности также не имели между собой достоверных различий ($p > 0.05$). Во время звучания стимула кора выполняет высокоуровневую (когнитивную) обработку звука, в то же время средний мозг выполняет низкоуровневую (первичную) обработку, в первую очередь обеспечивая быструю передачу информации в кору. При патологиях слуховых структур таламуса и коры способность реагировать на изменение характеристик звука во время его звучания, в том числе в речи, с большой долей вероятности будет нарушена или утрачена.

Ключевые слова: вызванные потенциалы, средний мозг, кора, восприятие речи, слог.

DOI: 10.31857/S0131164624060013 **EDN:** AGSBFC

Человеческая речь представляет собой поток звуков различных частот, которые непрерывно сменяют друг друга. Для того чтобы распознавать значение сказанного, мозгу необходимо разделять звуковой поток речи на отдельные единицы [1–3]. Минимальной произносительной и перцептивной единицей речи является слог. Слогом обыкновенно называется суперсегментная единица, состоящая из максимально звучной (сонорной) вершины и менее звучной периферии. Вершина представлена всегда звуком самой высокой интенсивности (акустически – величины воздушного давления, перцептивно – громкости), который чаще всего является гласным. Периферией слога являются менее

интенсивные звуки с меньшим размером выходного отверстия; чаще всего это согласные [4]. Если согласные в слоге отсутствуют, он состоит из одной только вершины. Простейшей слоговой структурой является сочетание согласного и гласного (либо просто один гласный); такие слоги имеются во всех языках мира [5]. В настоящей работе под слогом имеется в виду именно такой универсальный простейший слог, состоящий из согласного и гласного. Отдельные гласные звуки, которые тоже являются слогами, в работе для простоты называются просто гласными звуками.

Единого взгляда на то, как воспринимается мозгом речь, пока не существует, однако

предполагается, что в основе такого восприятия лежит интерференция звуков, а также весьма сильное огрубление их оценки [6]. Тем не менее нейрофизиологические механизмы восприятия сложных звуков, состоящих более чем из одного синусоидального тона, похожи на механизмы восприятия простых тонов [7]. В процессе восприятия простых тонов звуковые волны собираются ушной раковиной и во внутреннем ухе преобразуются в электрические сигналы, которые по волокнам слухового нерва передаются в ствол головного мозга. В стволе располагается ряд парных слуховых структур, в которых происходит дифференцировка звуков по их характеристикам: частоте, громкости и фазе звуковых колебаний [8]. При прохождении сигнала через каждую слуховую структуру ствола генерируется коротколатентный пик, которому присваивается обозначение римской цифрой в порядке появления компонентов: компонент I показывает сохранность проведения по слуховому нерву; компонент II – в кохлеарных ядрах продолговатого мозга; компонент III – в комплексе ядер верхней оливы моста мозга; компонент IV – по волокнам и ядрам латерального лемниска, которые также размещаются в мосте; компонент V – в нижних холмиках, входящих в состав среднего мозга; компонент VI – в медиальном коленчатом теле таламуса; компонент VII – в слуховой радиации внутренней капсулы, которая состоит из аксонов клеток медиально-го коленчатого тела таламуса, направляющихся в первичную слуховую кору [9]. Данные компоненты отражают проведение информации от слухового нерва и слуховых структур ствола к коре головного мозга [10]. Тем не менее в наших предыдущих работах при регистрации глубинными электродами из водопровода мозга также был выявлен длинно-латентный пик *E*, свидетельствующий о наличии анализа звуковой информации структурами среднего мозга [11].

После прохождения ствола мозга сигнал поступает выше – в слуховые структуры таламуса и коры, – где проводится анализ сложных звуков и их последовательностей [8]. Инструментом неинвазивной оценки механизмов звукового восприятия коры мозга человека служат скальповые слуховые вызванные потенциалы (ВП), которые регистрируются с поверхности кожи головы. На подобных ВП в ответ на простые тоны вслед за изменением акустической среды выделяется комплекс пиков *P1-N1-P2* (или *P50-N100-P200*), имеющий латентность 50–200 мс от изменения акустической среды [12, 13]. Такой комплекс регистрируется с поверхности кожи головы не только в ответ на простые звуковые стимулы, но и в ответ на речевые стимулы [14]. На скальповых ВП в ответ на слоги, которые состоят из двух отличающихся друг от друга по частоте и громкости звуков, выявляют два комплекса пиков *P1-N1-P2* [15, 16]. Первый из них выделяется

в ответ на начало слога, второй – после перехода от согласного звука к гласному.

Скальповые ВП также являются инструментом неинвазивной оценки активности среднего мозга человека. Выделяют два вида скальповых ВП, которые отражают функционирование слуховых структур среднего мозга человека: акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) и потенциалы, следующие за частотой, или *frequency-following response (FFR)*. И АСВП, и *FFR* представляют собой ряд следующих друг за другом коротколатентных пиков. Поскольку АСВП, как правило, регистрируют в ответ на щелчок с длительностью примерно 0.5 мс, то АСВП не предоставляют сведений о каких-либо событиях, кроме начала звучания стимула [17]. Регистрация *FFR* производится при предъявлении более сложных звуковых стимулов [18]. В частности, вслед за началом звучания слога появляется группа пиков, характерная для АСВП, а вслед за ней – несколько коротколатентных пиков, появляющихся на протяжении звучания как согласного, так и гласного звуков [19]. Однако появляющиеся вслед за переходом от согласного звука к гласному пики в публикациях не описаны.

Также оценивать реакцию мозга на речевые стимулы можно инвазивным способом. В этом случае регистрируют потенциалы ближнего поля (*local field potential, LFP*) при помощи электродов, имплантируемых в ткань мозга по медицинским показаниям [20, 21]. Исследования восприятия речи стволовыми структурами мозга человека возможно при помощи глубинных электродов, устанавливаемых с целью стимуляции стволовых структур [22] или для проведения интраоперационного мониторинга [23].

Целью настоящего исследования было сопоставление обработки перехода с согласного на гласный звук слуховыми структурами среднего мозга и коры. Для достижения этой цели записывали ВП в ответ на различные слоги и гласные звуки у пациентов непосредственно от среднего мозга в ходе интраоперационного мониторинга и у здоровых испытуемых с поверхности кожи головы. Затем в полученных ВП выявляли компоненты, которые появлялись вслед за переходом от согласного к гласному звуку в слоге.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 2 пациента мужского пола возрастом 42 и 52 года, которые проходили хирургическое лечение доброкачественных новообразований четвертого желудочка в МНИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (г. Москва), а также 29 здоровых добровольцев (6 мужчин и 23 женщины; средний возраст 28 ± 10 лет).

У всех здоровых испытуемых не было патологий слуха и центральной нервной системы, в том числе эпилептиформных и локальных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). В финальный анализ вошли 13 здоровых добровольцев (2 мужчин и 11 женщин), у которых в ответ на начало звучания слога был выявлен комплекс пиков $N1_s$ - $P2_s$.

У всех пациентов отсутствовали признаки вовлечения в опухолевый процесс структур среднего мозга, не было патологий центральной нервной системы, нарушений слуха, пред- или послеоперационных когнитивных нарушений, а также других осложнений в послеоперационном периоде. На ЭЭГ пациентов не было выявлено эпилептической активности или других локальных изменений.

Регистрацию потенциалов у здоровых добровольцев осуществляли при помощи энцефалографа ("Нейроботикс", Россия). Запись велась с 32 электродами, размещающими на поверхности кожи головы испытуемых по международной системе 10–10%. В качестве референтных выступали mastoidальные электроды с цифровым объединением. Заземляющим был электрод, расположенный в позиции Fpz . Во время регистрации потенциалов использовали фильтры 0.01–500 Гц, а также режекторный фильтр 50 Гц. Частота дискретизации записи была 2000 Гц. В анализ включали данные с отведения Fz .

Запись биопотенциалов пациентов проводили на электроэнцефалографе фирмы "Нейрософт" (Россия) с помощью глубинного электрода с тремя кольцевыми электродами-контактами: два дистальных – регистрирующие, а проксимальный – референтный. Частота дискретизации составляла 10 000 Гц, фильтры 0.01–4000 Гц, режекторный фильтр 50 Гц. Подробнее методика регистрации глубинных ВП (глВП) со среднего мозга во время ИОМ и строение глубинного электрода описаны ранее в работе [11].

Стимульную последовательность и пациентам, и здоровым добровольцам предъявляли бинаурально, через накладные наушники, при помощи программы *Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc. США)*. Для предъявления стимулов использовали акустический стимулятор *ASim* ("Медицинские компьютерные системы", Россия), который устанавливает метку с фиксированным смещением и нулевым разбросом относительно воспроизведенного звукового стимула. Подавали следующие стимулы с частотой дискретизации 44.1 кГц и разрядностью 16 бит:

Таблица 1. Латентность перехода с согласного на гласный звуки в слогах, используемых в качестве стимулов

| Слог | ба | га | да | ка | са | ша | па |
|---|-----|----|-----|----|-----|-----|----|
| Латентность границы между согласным и гласным звуками, мс | 154 | 49 | 161 | 34 | 196 | 199 | 8 |

1) гласные "а", "и", "о", "э", "у", "ы" (длительностью 390 мс);

2) слоги "ба" (длительностью 380 мс), "га" (длительностью 326 мс), "да" (длительностью 389 мс), "ка" (длительностью 263 мс), "са" (длительностью 418 мс), "ша" (длительностью 418 мс), "па" (длительностью 305 мс).

Каждый стимул в последовательности, которую предъявляли пациентам, повторялся 85 раз, а в последовательности, которую предъявляли здоровым добровольцам, – 40 раз. Стимулы предъявляли в псевдослучайном порядке с одинаковой вероятностью появления.

Полученные записи обрабатывали в программе *Brainstorm toolbox (MATLAB)*. Обработка включала в себя визуальный анализ, фильтрацию в диапазоне 2–500 Гц и усреднение ВП.

ВП здоровых добровольцев назывались скользящими ВП (скВП), а ВП пациентов – глубинными ВП (глВП). Оба типа ВП усредняли по одному алгоритму, относительно начала звукового стимула. Усреднение проводили отдельно по каждому слогу, с предстимульным интервалом 100 мс и постстимульным интервалом 800 мс.

За латентность комплекса пиков на глВП принимали латентность первого из пиков комплекса. Граница между согласным и гласным звуками в слоге устанавливали при помощи визуального и слухового анализа записей звуковых стимулов при проигрывании их в аудиоредакторе (табл. 1).

СкВП здоровых добровольцев усредняли между всеми испытуемыми отдельно по каждому стимулу (*grand mean*). Далее в выборку для статистического анализа включали *grand mean* скВП для всех стимулов.

В качестве контроля обоих типов ВП были рассчитаны псевдо-ВП. Для этого на записи в случайному порядке были расставлены 40 маркеров, относительно которых проводили усреднение.

В качестве статистического анализа латентностей пиков и групп пиков проводили сравнение групп значений по непараметрическому критерию Манна–Уитни в программе *STATISTICA 10 (Tulsa, США)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ *grand mean* скВП здоровых испытуемых в ответ на слоги с разницей между началом звучания согласного и началом звучания гласного звуков

более 150 мс – “ба”, “да”, “са”, “ша” – показал, что после перехода с согласного на гласный звук возникал комплекс пиков $N1_c$ - $P2_c$ (рис. 1, A, B, D). Вслед за началом звучания слога возникал комплекс пиков $N1_s$ - $P2_s$ (рис. 1, A, B, D).

На *grand mean* скВП здоровых испытуемых в ответ на слоги, у которых разница во времени между началом согласного звука и гласного составляла более 150 мс (слоги “ба”, “да”, “са”, “ша”), а также на гласные (“а”, “и”, “о”, “э”, “у”, “ы”)

непосредственно за началом звучания возникал комплекс пиков $N1_s$ - $P2_s$ (рис. 1, B, Г, Д).

Латентности пиков $N1_s$ и $P2_s$, рассчитанные от начала звучания стимула, не имели статистически значимых отличий ($p > 0.05$ по методу Манна–Уитни) от латентностей пиков $N1_c$ и $P2_c$, рассчитанных от перехода с согласного на гласный звук соответственно (табл. 2).

Анализ глВП пациентов в ответ на слоги “ба”, “га”, “да”, “ка”, “са”, “ша” показал, что непосредственно вслед за переходом с согласного на

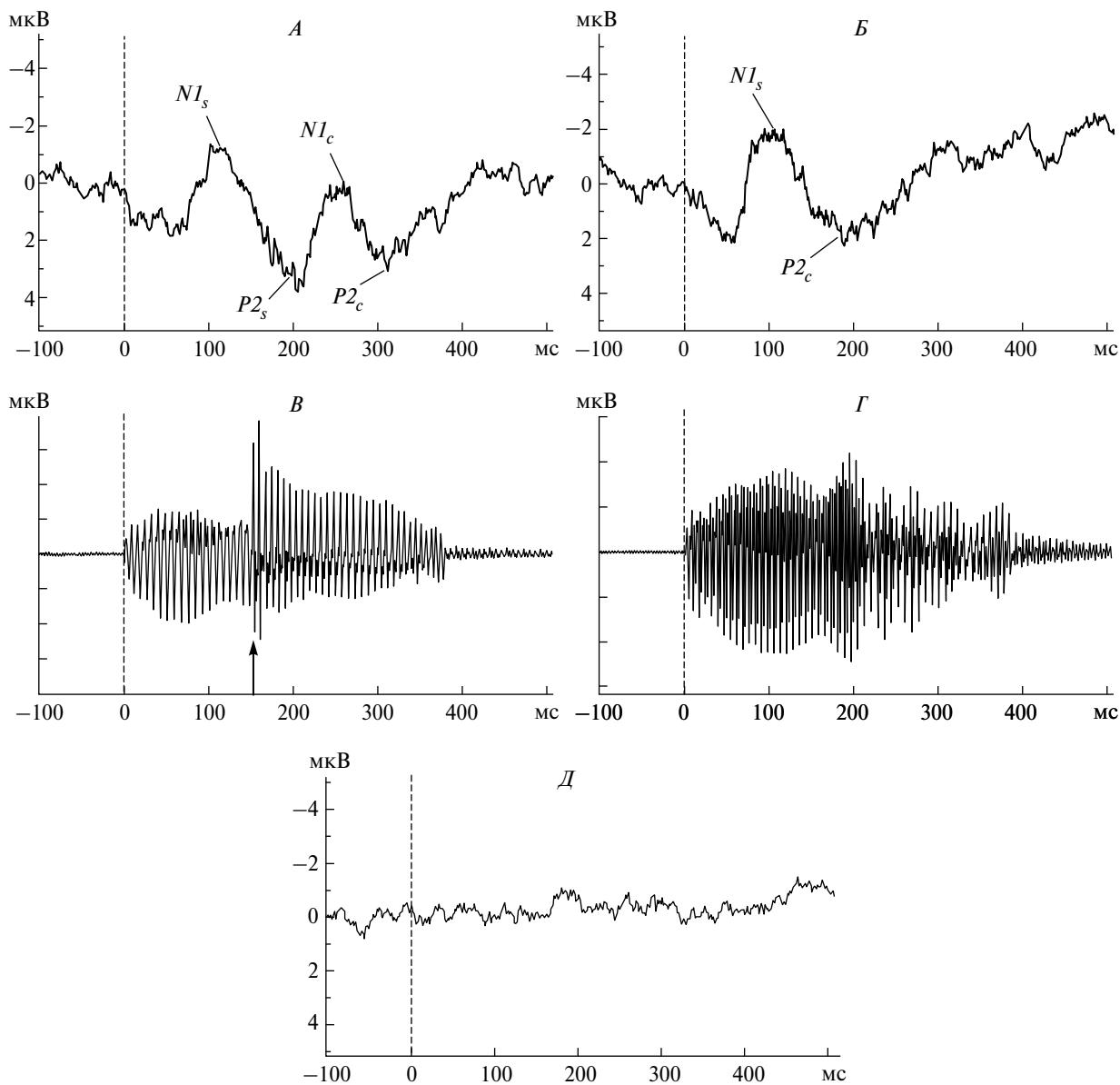


Рис. 1. Усредненные по всем испытуемым (*grand mean*) скальповые вызванные потенциалы (скВП) от отведения F_7 и осциллограммы звуковых стимулов, в ответ на которые регистрировались данные скВП.
A – *grand mean* скВП в ответ на слог “ба”. Б – *grand mean* скВП в ответ на гласный звук “о”. В – осциллограмма слога “ба”. Стрелкой обозначена граница согласного и гласного звуков. Г – осциллограмма гласного звука “о”. Д – *grand mean* псевдо-скВП.

Таблица 2. Латентности пиков на скальповые вызванные потенциалы (скВП) здоровых испытуемых в ответ на слоги “ба”, “да”, “са”, “ша” и групп пиков на глубинные вызванные потенциалы (глВП) пациентов в ответ на слоги “ба”, “га”, “да”, “ка”, “са”, “ша”

| Тип ВП | Пик или группа пиков | $Q1$, мс | Me , мс | $Q2$, мс | p (по критерию Манна–Уитни) |
|----------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------|
| скВП (grand mean) | $N1_S$ | 97 | 105 | 113 | 0.7715 |
| | $N1_C$ | 92 | 98 | 109 | |
| | $P2_S$ | 189 | 215 | 223 | 0.0606 |
| | $P2_C$ | 156 | 163 | 169 | |
| глВП (пациент 1) | Группа пиков S | 7.7 | 8.2 | 8.5 | 0.4712 |
| | Группа пиков C | 7.5 | 8.8 | 13.5 | |
| глВП (пациент 2) | Группа пиков S | 9 | 9.2 | 9.9 | 0.3776 |
| | Группа пиков C | 8.6 | 11 | 13.2 | |

гласный звук выделяется группа коротколатентных пиков C (от английского *change* – “смена”) (рис. 2, *A, B, D*). Сходная группа коротколатентных пиков S (от английского *start* – “начало”) выделялась в ответ на начало звучания слога (рис. 2, *A, B, D*). Латентности групп коротколатентных пиков S и C , вычисленные от начала звучания стимула и от перехода с согласного на гласный звук соответственно, не имели статистически достоверных различий ($p > 0.05$ по методу Манна–Уитни) (табл. 2). Также вслед за окончанием звучания стимула выделялся длиннолатентный пик E , который подробно описан в наших работах [24].

На глВП, зарегистрированные в ответ на гласные (“а”, “и”, “о”, “э”, “у”, “ы” и на слог “па”, выделялась только группа коротколатентных пиков S вслед за началом звучания слога (рис. 2, *B, Г, Д*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проводится анализ скВП, записанных с поверхности кожи головы здоровых испытуемых, и глВП, записанных от среднего мозга пациентов. На скВП в ответ на начало звучания слога и на переход с согласного на гласный звук регистрировались комплексы пиков $N1_S$ - $P2_S$ и $N1_C$ - $P2_C$ соответственно (рис. 1, *A–Д*). Комплексы пиков $N1_S$ - $P2_S$ и $N1_C$ - $P2_C$ были схожи по форме. Пики $N1_S$ и $P2_S$, а также $N1_C$ и $P2_C$ не имели статистически достоверных различий в латентностях (табл. 2). И начало звучания слога, и переход с согласного на гласный звук являются изменением акустической среды. По вышеописанным фактам можно сделать заключение о том, что пики $N1$ и $P2$ появляются в ответ на изменение акустической среды. Это утверждение согласуется с литературными данными, в которых описывается комплекс пиков $P1$ - $N1$ - $P2$, возникающий через 50–200 мс после изменений акустической среды

[12–14]. Таким образом, переход с согласного на гласный звук в слоге оценивается мозгом как изменение акустической среды, и кора осуществляет высокоуровневую (когнитивную) обработку этого перехода.

Пик $P1$ плохо визуализировался на скВП по причине недостаточного числа усреднений. Кроме того, латентности пика $P2_S$ больше латентностей пика $P2_C$ из-за возможного слияния пиков $P2_S$ и $P1_C$. Пики $N1_C$ и $P2_C$ не являются пиками $N200$ и $P300$, хотя и имеют схожие латентности, так как в ответ на стимул без перехода с согласного на гласный звук их не возникает (рис. 1, *Б, Г, Д*).

На записях скВП пациентов, описанных в нашей работе, пиков $N1$ и $P2$ выделено не было [24]. Этот факт согласуется с литературными данными об уплощении комплекса $P1$ - $N1$ - $P2$ слуховых ВП при внутривенной инфузии пропофола [25].

На записях глВП пациентов сразу после начала звучания слога появлялась группа коротколатентных пиков S , а за переходом с согласного звука на гласный возникала группа коротколатентных пиков C (рис. 2, *A–Д*). В ответ на слог “па” на глВП пациентов выделялась только одна группа коротколатентных пиков S , так как латентность перехода с согласного на гласный звук была меньше, чем латентность первой группы коротколатентных пиков. Группы пиков S и C были схожи по форме и не имели статистически достоверных различий в латентностях (табл. 2). Кроме того, по форме и латентности эти группы пиков были схожи с описанными в нашей работе группами пиков, возникающими в ответ на начало и окончание звучания простого тона [24]. В вышеописанной работе также была высказана гипотеза о том, что группы коротколатентных пиков, возникающие в ответ на начало и окончание звучания простого тона, с наибольшей вероятностью отражают проведение нервного импульса по слуховому пути. Таким образом,

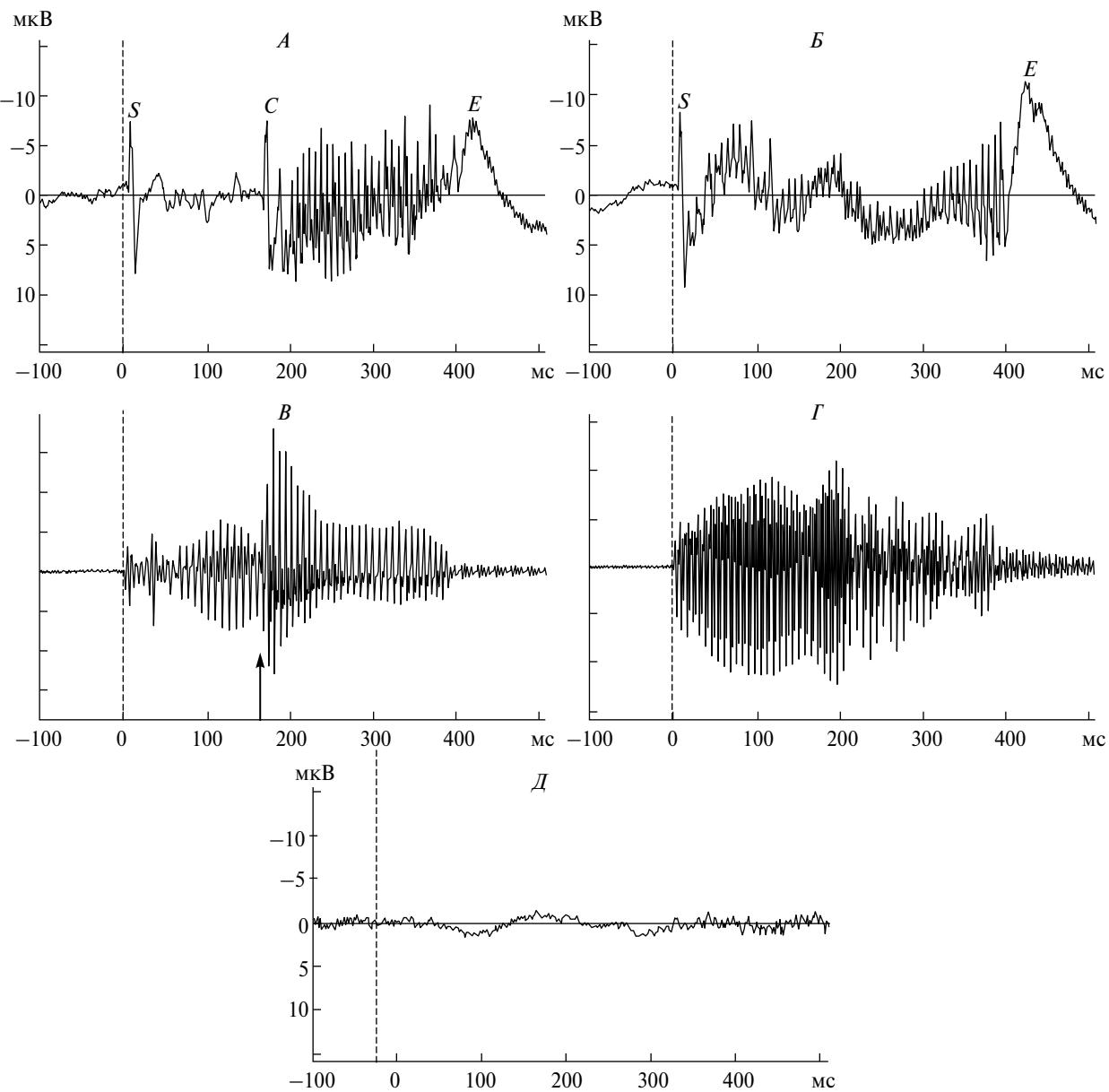


Рис. 2. Индивидуальные (для пациента 1) глубинные вызванные потенциалы (глВП) и осциллографмы звуковых стимулов, в ответ на которые регистрировались данные глВП.
A – глВП в ответ на слог “да”. Б – глВП в ответ на гласный звук “о”. В – осциллографма слога “да”. Стрелкой обозначена граница согласного и гласного звуков. Г – осциллографма гласного звука “о”. Д – псевдо-глВП.

в переходе с согласного на гласный звук средний мозг играет роль проведения слухового сигнала в кору, не осуществляя при этом высокоуровневую (когнитивную) обработку этого перехода.

При патологиях слуховых структур, расположенных выше среднего мозга, способность реагировать на изменения частоты, интенсивности и громкости звука во время его звучания, в том числе в речи, с большой долей вероятности будет нарушена или утрачена. Основная задача среднего

мозга во время звучания стимула – обеспечение максимальной скорости передачи слуховой информации в кору. Ранее нами было показано наличие на глВП пациентов длиннолатентного и высокоамплитудного пика *E*, который с наибольшей вероятностью отражает анализ звуковой информации структурами среднего мозга [24]. Следовательно, можно предположить, что при патологиях слуховых структур, расположенных выше среднего мозга, будет сохранена способность реагировать на

биологически значимые звуковые стимулы, разделенные между собой паузами.

К ограничениям исследования можно отнести малый объем выборки пациентов, невозможность оценить точное положение глубинных электродов, а также особенности предъявляемых стимулов и методы обработки ВП в ответ на эти стимулы. Записи биопотенциалов пациентов являются единичными наблюдениями, полученными в рамках ИОМ. По этой причине для статистического анализа по ответам на ряд слогов у каждого из пациентов были сформированы две выборки латентностей – по одной для каждой группы пиков (*S* и *C*). Эти выборки сравнивались между собой. Описанные в работе пики выявлялись у обоих участвовавших в исследовании пациентов, а также результаты и их статистическая достоверность также согласовывались между пациентами.

У здоровых испытуемых исследовались *grand mean* скВП, а не индивидуальные данные, так как на индивидуальных скВП не было видно пиков $N1_S$ - $P2_S$ и $N1_C$ - $P2_C$. Для статистического анализа среди ответов на ряд слогов были сформированы выборки латентностей отдельно по каждому пику, которые затем сравнивались между собой.

В качестве иллюстраций показаны скВП в ответ на слог “ба” и глВП в ответ на слог “да”. Сравнивать ответы на два разных слога возможно, так как в настоящей работе переход с согласного на гласный звук рассматривается как смена частотного и амплитудного состава звукового стимула. Лингвистические аспекты слогов в настоящей работе не рассматриваются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ответ среднего мозга на начало звучания слога и на переход с согласного на гласный заключался в появлении на глВП группы коротколатентных пиков. Ответ коры головного мозга на начало звучания слога и на переход с согласного на гласный звук заключался в появлении на скВП комплексов длиннолатентных пиков.

Из высказывания можно заключить, что кора головного мозга осуществляет высокоуровневую (когнитивную) обработку перехода с согласного на гласный звук, а средний мозг осуществляет низкоуровневую (первичную) обработку этого перехода, которая заключается в дифференцировке слуховых стимулов по таким параметрам, как длительность, частота, интенсивность и фаза звуковых колебаний. Следовательно, можно предположить, что при патологиях слуховых структур, расположенных выше среднего мозга, способность реагировать на изменения частоты, интенсивности и громкости звука во время его звучания, в том числе в речи,

с большой долей вероятности будет нарушена или утрачена.

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

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Исследования проводились в рамках плановых научных тем и комплексного клинического обследования при оказании медицинской помощи в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ (Москва). Они также были одобрены местным этическим комитетом, протокол № 1 от 21.01.2016 г. Исследование с участием здоровых испытуемых было одобрено этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва), протокол № 4 от 13.12.2022 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. А.О. Канцерова – разработка методики, сбор данных, анализ данных, написание текста статьи. Л.Б. Окнина – управление проектом, разработка методики, сбор данных, анализ данных, редактирование текста статьи. Д.И. Пицхелаури – управление проектом, разработка методики, сбор и анализ данных, редактирование текста статьи. В.В. Подлепич – разработка методики, сбор и анализ данных, редактирование текста статьи. Я.О. Вологдина – нейропсихологическое тестирование, редактирование текста статьи. И.А. Зибер – разработка методики, консультирование, редактирование текста статьи. Е.В. Стрельникова – консультирование, редактирование текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boruta L., Peperkamp S., Crabbé B., Dupoux E. Testing the robustness of online word segmentation: Effects of linguistic diversity and phonetic variation / Proceedings of the 2nd workshop on cognitive modeling and computational linguistics. Portland. Oregon. USA, 2011. P. 1.

2. *Kuhl P.K.* Early language acquisition: Cracking the speech code // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. № 11. P. 831.
3. *Shea C., Curtin S.* Discovering the relationship between context and allophones in a second language: Evidence for distribution-based learning // *Stud. Second Lang. Acquis.* 2010. V. 32. № 4. P. 581.
4. *Ashby M., Maidment J.* Introducing phonetic science. Cambridge: Cambridge University Press, 2005. 230 p.
5. *Кодзасов С.В., Кривнова О.Ф.* Общая фонетика. М.: РГГУ, 2001. 592 с.
6. *Oxenham A.J.* How we hear: The perception and neural coding of sound // *Annu. Rev. Psychol.* 2018. V. 69. № 1. P. 27.
7. *Lau B.K., Mehta A.H., Oxenham A.J.* Superoptimal perceptual integration suggests a place-based representation of pitch at high frequencies // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 37. P. 9013.
8. *Kandel E.R., Koester J.D., Mack S.H., Siegelbaum S.A.* Principles of neural science. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2021. 1696 p.
9. *Dorfman L.J.* Sensory evoked potentials: clinical applications in medicine // *Annu. Rev. Med.* 1983. V. 34. P. 473.
10. *Picton T.W., Hillyard S.A., Krausz H.I., Galambos R.* Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1974. V. 36. № 2. P. 179.
11. *Канцерова А.О., Окнина Л.Б. Пицхелаури Д.И. и др.* Вызванные потенциалы среднего мозга, ассоциированные с началом и окончанием звучания простого тона // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 3. С. 5.
12. *Nakagawa K., Otsuru N., Inui K., Kakigi R.* Change-related auditory P50: A MEG study // *NeuroImage.* 2014. V. 86. P. 131.
13. *Hillyard S.A., Picton T.W.* ON and OFF components in the auditory evoked potential // *Percept. Psychophys.* 1978. V. 24. № 5. P. 391.
14. *Kim J.R.* Acoustic change complex: Clinical implications // *J. Audiol. Otol.* 2015. V. 19. № 3. P. 120.
15. *Ostroff J.M., Martin B.A., Boothroyd A.* Cortical evoked response to acoustic change within a syllable // *Ear. Hear.* 1998. V. 19. № 4. P. 290.
16. *Kaukoranta E., Hari R., Lounasmaa O.V.* Responses of the human auditory cortex to vowel onset after fricative consonants // *Exp. Brain Res.* 1987. V. 69. № 1. P. 19.
17. *Eggermont J.* Auditory brainstem response // *Handb. Clin. Neurol.* 2019. V. 160. P. 451.
18. *Krizman J., Kraus N.* Analyzing the FFR: A tutorial for decoding the richness of auditory function // *Hear. Res.* 2019. V. 382. P. 107779.
19. *Johnson K.L., Nicol T., Zecker S.G. et al.* Brainstem encoding of voiced consonant–vowel stop syllables // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. № 11. P. 2623.
20. *Nourski K.V., Steinschneider M., Rhone A.E. et al.* Sound identification in human auditory cortex: Differential contribution of local field potentials and high gamma power as revealed by direct intracranial recordings // *Brain Lang.* 2015. V. 148. P. 37.
21. *Moses D.A., Mesgarani N., Leonard M.K., Chang E.F.* Neural speech recognition: Continuous phoneme decoding using spatiotemporal representations of human cortical activity // *J. Neural. Eng.* 2016. V. 13. № 5. P. 056004.
22. *Parsons C.E., Young K.S., Joensson M. et al.* Ready for action: A role for the human midbrain in responding to infant vocalizations // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014. V. 9. № 7. P. 977.
23. *Sala F., Lanteri P., Bricolo A.* Motor evoked potential monitoring for spinal cord and brain stem surgery // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2004. V. 29. P. 133.
24. *Канцерова А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И. и др.* Вызванные потенциалы среднего мозга человека, появляющиеся после окончания звучания простого тона // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2022. Т. 72. № 5. С. 707.
25. *Van Hooff J.C., De Beer N.A.M., Brunia C.H.M. et al.* Event-related potential measures of information processing during general anesthesia // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997. V. 103. № 2. P. 268.

REFERENCES

1. *Boruta L., Peperkamp S., Crabbé B., Dupoux E.* Testing the robustness of online word segmentation: Effects of linguistic diversity and phonetic variation / Proceedings of the 2nd workshop on cognitive modeling and computational linguistics. Portland. Oregon. USA, 2011. P. 1.
2. *Kuhl P.K.* Early language acquisition: Cracking the speech code // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. № 11. P. 831.
3. *Shea C., Curtin S.* Discovering the relationship between context and allophones in a second language: evidence for distribution-based learning // *Stud. Second Lang. Acquis.* 2010. V. 32. № 4. P. 581.
4. *Ashby M., Maidment J.* Introducing phonetic science. Cambridge: Cambridge University Press, 2005. 230 p.
5. *Kodzasov S.V., Krivnova O.F.* [General phonetics]. Moscow: RGGU, 2001. 592 p.
6. *Oxenham A.J.* How we hear: The perception and neural coding of sound // *Annu. Rev. Psychol.* 2018. V. 69. № 1. P. 27.
7. *Lau B.K., Mehta A.H., Oxenham A.J.* Superoptimal perceptual integration suggests a place-based representation of pitch at high frequencies // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 37. P. 9013.

8. Kandel E.R., Koester J.D., Mack S.H., Siegelbaum S.A. Principles of neural science. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2021. 1696 p.
9. Dorfman L.J. Sensory evoked potentials: clinical applications in medicine // Annu. Rev. Med. 1983. V. 34. P. 473.
10. Picton T.W., Hillyard S.A., Krausz H.I., Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1974. V. 36. № 2. P. 179.
11. Kantserova A.O., Oknina L.B., Pitskhelauri D.I. et al. Evoked Potentials of the Midbrain Associated with the Beginning and End of a Sound of a Simple Tone // Human Physiology. 2022. V. 48. № 3. P. 229.
12. Nakagawa K., Otsuru N., Inui K., Kakigi R. Change-related auditory P50: A MEG study // NeuroImage. 2014. V. 86. P. 131.
13. Hillyard S.A., Picton T.W. ON and OFF components in the auditory evoked potential // Percept. Psychophys. 1978. V. 24. № 5. P. 391.
14. Kim J.R. Acoustic change complex: Clinical implications // J. Audiol. Otol. 2015. V. 19. № 3. P. 120.
15. Ostroff J.M., Martin B.A., Boothroyd A. Cortical evoked response to acoustic change within a syllable // Ear. Hear. 1998. V. 19. № 4. P. 290.
16. Kaukoranta E., Hari R., Lounasmaa O.V. Responses of the human auditory cortex to vowel onset after fricative consonants // Exp. Brain Res. 1987. V. 69. № 1. P. 19.
17. Eggermont J. Auditory brainstem response // Handb. Clin. Neurol. 2019. V. 160. P. 451.
18. Krizman J., Kraus N. Analyzing the FFR: A tutorial for decoding the richness of auditory function // Hear. Res. 2019. V. 382. P. 107779.
19. Johnson K.L., Nicol T., Zecker S.G. et al. Brainstem encoding of voiced consonant--vowel stop syllables // Clin. Neurophysiol. 2008. V. 119. № 11. P. 2623.
20. Nourski K.V., Steinschneider M., Rhone A.E. et al. Sound identification in human auditory cortex: Differential contribution of local field potentials and high gamma power as revealed by direct intracranial recordings // Brain Lang. 2015. V. 148. P. 37.
21. Moses D.A., Mesgarani N., Leonard M.K., Chang E.F. Neural speech recognition: Continuous phoneme decoding using spatiotemporal representations of human cortical activity // J. Neural. Eng. 2016. V. 13. № 5. P. 056004.
22. Parsons C.E., Young K.S., Joensson M. et al. Ready for action: A role for the human midbrain in responding to infant vocalizations // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2014. V. 9. № 7. P. 977.
23. Sala F., Lanteri P., Bricolo A. Motor evoked potential monitoring for spinal cord and brain stem surgery // Adv. Tech. Stand. Neurosurg. 2004. V. 29. P. 133.
24. Kantserova A.O., Oknina L.B., Pitskhelauri D.I. et al. Evoked potentials appearing in the human midbrain after sounding of a simple tone // Neurosci. Behav. Physiol. 2023. V. 53. № 3. P. 358.
25. Van Hooff J.C., De Beer N.A.M., Brunia C.H.M. et al. Event-related potential measures of information processing during general anesthesia // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1997. V. 103. № 2. P. 268.

Evoked Potentials of the Human Midbrain and Cortex Registered in Response to the Transition from a Consonant to a Vowel Sound

**A. O. Kantserova^{a, *}, L. B. Oknina^a, D. I. Pitskhelauri^b, V. V. Podlepich^b, Y. O. Vologdina^{a, b},
I. A. Sieber^c, E. V. Strelnikova^a**

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

^b*N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia*

^c*National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: anna.kantserova@gmail.com*

Speech is a continuous stream of sounds. To perceive speech, it is necessary to allocate discrete units with different frequency, volume and duration during its sounding. The purpose of this study was to identify the responses of the human cortex and midbrain to the transition from a consonant to a vowel sound in a syllable. The study analyzed and compared evoked potentials (EP) recorded using deep electrodes in 2 patients during intraoperative monitoring (IOM) with EP recorded in 29 healthy volunteers from the head surface. Groups of peaks following the beginning of the stimulus sound and the transition from consonant to vowel sound were detected on the EP registered in response to syllables and vowel sounds. Similar groups of short-latency peaks – S (from “start”) and C (from “change”), following the beginning of the stimulus sound and the transition from consonant to vowel sound, respectively, were distinguished on the patients’ EP. Their latencies had no significant differences ($p > 0.05$). Similarly, complexes of long-latent peaks $N1_S-P2_S$ and $N1_C-P2_C$, similar to each other, were isolated on the EP of healthy volunteers. Their latencies also had no significant differences ($p > 0.05$). During the sounding of the stimulus, the cortex performs high-level (cognitive) sound processing, while the midbrain performs low-level (primary) processing, firstly providing rapid transmission of information to the cortex. With pathologies of the auditory structures of the thalamus and cortex, the ability to respond to changes in the characteristics of sound during its sounding, including speech, is likely to be impaired or lost.

Keywords: evoked potentials, midbrain, cortex, speech perception, syllable.

УДК 612.821.2

КОМПОНЕНТЫ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ФРОНТАЛЬНЫХ ОБЛАСТЕЙ КОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С КЛАССИФИКАЦИЕЙ ИЗОБРАЖЕНИЙ И НЕ ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СТИМУЛОВ

© 2024 г. Г. А. Моисеенко^{1,*}, С. А. Коскин^{1,2}, С. В. Пронин¹,
В. Н. Чихман¹, Е. А. Вершинина¹, О. В. Жукова^{1, **}

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

²ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны РФ,

Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: MoiseenkoGA@infran.ru

**E-mail: volgazhukova@gmail.com

Поступила в редакцию 17.07.2023 г.

После доработки 02.09.2024 г.

Принята к публикации 10.09.2024 г.

В настоящее время существует проблема повышения объективности электрофизиологических методов оценки остроты зрения. Цель настоящего исследования – изучение характеристик когнитивных вызванных потенциалов (ВП), связанных с событиями, во фронтальных областях мозга в задачах классификации изображений объектов, по семантическим признакам изображений. Использовали визуальные стимулы, разбитые на следующие классы: по семантическим признакам – на живые и неживые объекты, и по диапазонам пространственных частот – на широкополосные контурные изображения (белые на черном фоне) и узкополосные, в которых методом цифровой фильтрации были выделены низкочастотный или высокочастотный диапазоны. Подготовленные изображения предъявляли на экране монитора испытуемым. В каждой серии исследований испытуемые получали инструкцию классифицировать изображения по признакам “живой/неживой” объект вне зависимости от физических характеристик стимулов. Показали, что компонент P200 ВП в вентролатеральных областях фронтальной коры головного мозга зависит от семантических свойств стимулов – изображений объектов живой и неживой природы, и не зависит от таких физических характеристик, как наличие/отсутствие высокочастотной или низкочастотной фильтрации. В настоящей работе в результате проведенного анализа индивидуальных данных в двух сериях исследования представлены результаты измерений амплитуд и латентных периодов для компонента P200 ВП для разных (по семантике) классов контурных изображений с высокочастотной и низкочастотной фильтрацией на выбранных нескольких отдельных пространственных частотах и контурных неотфильтрованных изображений при разных инструкциях испытуемым. Полученные результаты могут быть востребованы в разработке нового дополнительного метода оценки остроты зрения с помощью зрительных ВП.

Ключевые слова: классификация объектов, вызванные потенциалы, компонент P200, оценка остроты зрения.

DOI: 10.31857/S0131164624060028 EDN: AGQUSY

Категоризация (классификация) – фундаментальная когнитивная функция, которая имеет важное значение в жизни человека. Это механизм принятия решения об образе, который в ряде случаев осуществляется автоматически, независимо от выполняемой деятельности. Процесс классификации в настоящее время в основном является предметом как фундаментальных исследований процессов восприятия, дифференцирования, распознавания,

так и прикладных задач с целью создания нейрокомпьютерных интерфейсов, систем автоматического управления, разработки медицинских диагностических методов различных заболеваний.

В серии различных исследований было выявлено, что существуют отличия в восприятии изображений объектов живой и неживой природы. На примере анализа характеристик компонент вызванных потенциалов (ВП) было показано, что

существуют различия в реакции на осознаваемые и неосознаваемые стимулы, “нейтральные” и “эмоциональные” слова [1]. Проведены работы, в которых показано, что существуют отличия в восприятии изображений – объектов живой и неживой природы [2, 3]. Результаты психофизических исследований подтвердили, что объекты живой природы привлекают больше внимания и лучше запоминаются в сравнении с объектами неживой природы. Этот факт вполне объясним с точки зрения эволюционной значимости данной категории стимулов. Ряд исследователей отмечают, что такая особенность восприятия возникает, примерно, к возрасту семи месяцев [4, 5]. В работах Е.С. Михайловой, О.П. Марченко, Н.Ю. Герасименко и В.М. Верхлютова [6–9] с использованием метода ВП были исследованы особенности категоризации названий одушевленных и неодушевленных объектов. Показано влияние категориальной близости значимого и маскирующего изображений и обнаружено, что эффект преднастройки проявляется больше для категорий одушевленных, чем для категорий неодушевленных объектов [6–9]. В результате многочисленных исследований Ю.Д. Кропотовым и В.А. Пономаревым [10] был разработан стандартный *Go/NoGo*-тест, на основе которого выделяют компоненты ВП, связанные с процессами категоризации изображений объектов и их сравнения с образами, хранящимися в рабочей памяти, подготовки, выполнения и подавления ответной реакции, а также оценки результата действия. В данном тесте были использованы в качестве стимулов изображения животных и растений. Авторами было показано, что ранние компоненты потенциалов, связанных с событиями, такие как волны P1, N1 и P2, зависят от модальности предъявляемых стимулов, их физических характеристик и внимания к ним. На поздние составляющие ВП, такие как волны N2 и P3, физические свойства стимулов не оказывают существенного влияния, хотя эти волны зависят от ряда других факторов, например, от интервала между стимулами. Важно подчеркнуть, что при предъявлении первого стимула в паре, амплитуда волн P2, N2, P3 была значимо выше при предъявлении изображений именно животных, а не растений [10, 11].

Таким образом, существует большое количество работ, посвященных данной задаче. Однако проблема исследований механизмов категоризации изображений – объектов живой и неживой природы – все еще остается недостаточно изученной, до сих пор нет ясного описания того, как происходит процесс отнесения к классам и категориям. Известно, что при отнесении объекта к какой-либо категории наблюдатели могут использовать либо присущие данному объекту признаки, либо определять форму объекта в целом [12, 13]. Так, ранее были проведены исследования по оценке сложности

контурных изображений и ее моделированию [14]. Оказалось, что эта оценка неоднозначна, зависит от алфавита изображений. Для контурных изображений оценки сложности были коррелированы с количеством перегибов в изображениях [15]. Данная “криволинейность” в изображениях способна облегчить процесс категоризации контурных объектов живой и неживой природы [16–17]. Поэтому набор стимулов, представляющий из себя большую выборку контурных изображений, отличающихся по семантическим характеристикам, был подвергнут вейвлетной фильтрации избирательно в области высоких и низких пространственных частот [18–19]. В низкочастотных изображениях были подавлены локальные признаки, так как в спектре этих изображений убраны высокие пространственные частоты. В высокочастотных изображениях, наоборот, были подавлены глобальные признаки, так как были убраны низкие пространственные частоты. Инструкция на одном и том же наборе стимулов заключалась либо в классификации изображений по семантическому принципу, либо по физическому принципу размытый/не размытый объект.

Таким образом, выбранная нами методика пространственной фильтрации изображений позволила первоначально разделить изображения на высокочастотные и низкочастотные составляющие, получить такой же разделенный ответ в мозге и выделить в височных и лобных областях отклик на семантическое значение стимула при выполнении двух разных инструкций. Было показано, что классификация по значению “живой/неживой” происходит помимо задачи, которую выполняет оператор. Анализ латентных периодов и амплитуд компонентов ВП позволил выделить те области отведений, где ранние компоненты (до 170 мс) связаны с пространственно-частотными характеристиками изображений, области, где компоненты 170–200 мс отражают процесс категоризации, а поздние (300–500 мс) – отражают процессы детекции ошибок и организацию моторного ответа. Таким образом, разработанные методы позволили измерять перераспределение активности в нейронных сетях мозга при решении задач категоризации [18–19].

В работе А.Д. Чупрова [20] отмечено, что недостаток обследования с помощью метода зрительных ВП заключается в том, что при этом отражается весь зрительный путь. Ошибочно подобранный или некорректно проведенный тест не позволяет точно определить место дисфункции [20].

Для решения практических задач в офтальмологии важно исследование тех изменений в характеристиках ВП, которые помогут оценить более объективно остроту зрения с помощью специально подобранных тестов [21, 22]. Для оценки остроты зрения используется множество методов

с различными оптотипами [23]. Нами была разработана своя методика оценки остроты зрения [24], но для ее усовершенствования необходимо было уточнить изменения характеристик зрительных ВП. Эти изменения могут быть связаны с механизмами, обеспечивающими категоризацию изображений инвариантно к их физическим характеристикам, что является важнейшим свойством зрительной системы. Поэтому в настоящей работе решили перепроверить инвариантность компонента Р200 к признакам стимулов и проанализировать его точные временные характеристики в вентролатеральных областях префронтальной коры (отведения F_7 и F_8), поскольку в предыдущей работе [19] нам удалось установить, что в этих областях мозга происходит классификация изображений живой и неживой природы независимо от размеров стимулов. Когнитивная задача по классификации была выбрана, поскольку постановка задачи (инструкций) испытуемому задействует произвольное (селективное или избирательное) внимание. А внимание, как известно, с остротой зрения тесно связаны [13].

Таким образом, цель настоящей работы заключалась в изучении характеристик (амплитуда и латентный период компонента Р200) когнитивных ВП во фронтальных областях мозга (отведения F_7 и F_8) в задачах классификации изображений объектов, инвариантных к физическим характеристикам изображений – наличие/отсутствие высокочастотной или низкочастотной фильтрации для того, чтобы по этим характеристикам оценивать остроту зрения.

МЕТОДИКА

Характеристика группы испытуемых. Было проведено две серии ЭЭГ-исследований на 35 здоровых испытуемых в возрасте 18–39 лет, праворуких, с нормальной и откорректированной до нормы остротой зрения с помощью очковых или контактных линз. В первой серии исследования принимали участие 21 испытуемый (17 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 20 до 38 лет; во второй серии исследования принимали участие 14 испытуемых (4 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 19 до 39 лет.

Стимулы. В настоящем исследовании использовали набор стимулов (90 изображений объектов с разными семантическими или физическими свойствами), предъявляемых в случайной последовательности, которые затем разделяли на классы при регистрации зрительных ВП и дальнейшей обработке полученных результатов.

Наборы стимулов включали контурные черно-белые изображения объектов живой и неживой природы (исходные изображения большого (3 угл. град) и маленького размеров (0.4 угл. град) и отфильтрованные на высоких и низких

пространственных частотах) большого размера (3 угл. град). Изображения выбирали не только большого, но и малого размера, поскольку остроту зрения оценивают обычно по минимальному размеру нефильтрованных оптотипов (изображений стимулов) на пределе разрешения. В качестве изображений были предъявлены типичные представители животного мира и растений, а также предметы домашнего обихода и транспорта, легко узнаваемые и знакомые испытуемым с детства. Изображения живой и неживой природы представлены в соотношении 1 : 1, причем растения были отнесены к объектам живой природы.

Пример изображений:

- живые объекты (обезьяна, собака, яблоко, морковь);
- неживые объекты (машина, кружка, самолет, стол).

Испытуемому давали возможность самостоятельно принять решение о классификации предъявляемых объектов, при этом не ставили задачу определения одушевленности и неодушевленности объекта.

Для решения поставленных задач в первой серии исследования были отобраны стимулы, подвергнутые вейвлетной фильтрации избирательно в области высоких и низких пространственных частот. Фильтрацию производили путем свертки изображений с *DoG*-функцией (сокр. от *Difference of Gaussians*) – вейвлетом, представляющей собой разность двух двумерных функций Гаусса с различной полушириной. Для выделения высоких пространственных частот использовали фильтр с максимальным значением пропускания на частоте 10 цикл./град, низких частот – 1 цикл./град. Таким образом были получены четыре группы тестовых изображений: низкочастотные (нечеткие) изображения живых объектов (ЖНЧ), их же высокочастотные (четкие) изображения (ЖВЧ) и такие же группы для неживых объектов – (НЖНЧ) и (НЖВЧ). Тем самым из одного алфавита стимулов образовали четыре. Возможность использовать одни и те же изображения объектов живой и неживой природы, но в разном пространственно-частотном диапазоне позволяет в какой-то степени игнорировать роль отдельных физических свойств изображений и выделить их семантическое значение. Во второй серии исследования был использован исходный набор изображений (уменьшенный до 60 изображений) без предварительной вейвлетной фильтрации (Ж и НЖ), с размером изображений в 3 угл. град, которые не выходили за пределы фовеа (большие изображения) и изображения размера в 0.4 угл. град, которые соответствовали наименьшей части фовеолы (маленькие изображения). В двух сериях исследования испытуемые получали инструкцию классифицировать изображения по

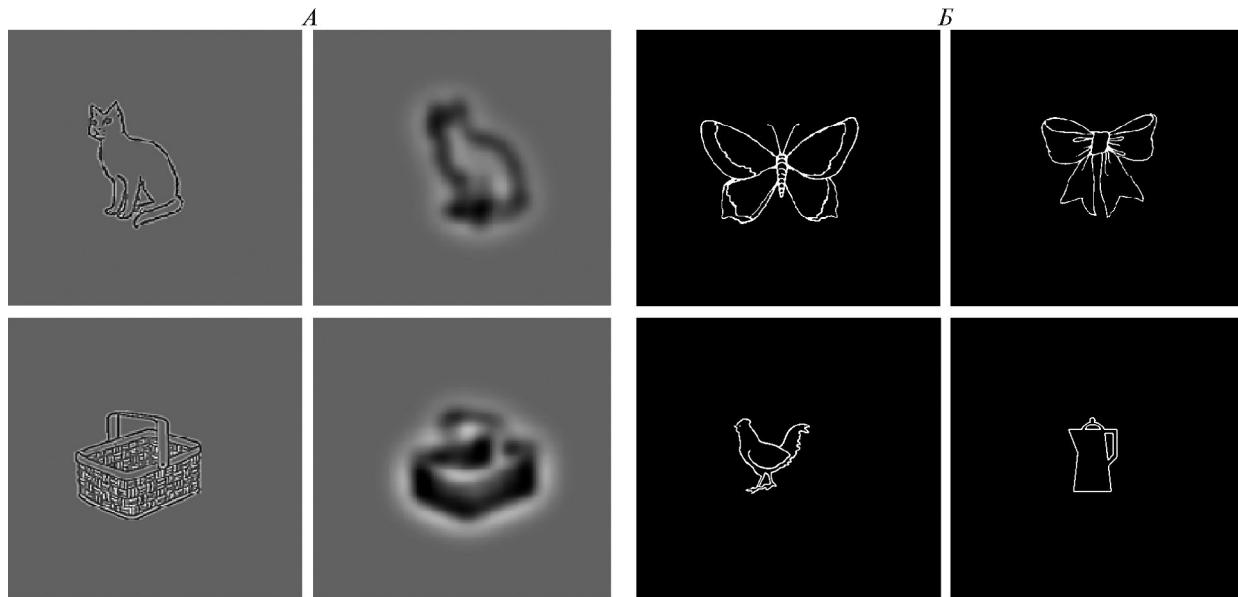


Рис. 1. Методика проведения исследования.

В первой серии исследования предъявляли изображения из одного набора стимулов, состоящие из объектов живой и неживой природы, которые были подвергнуты вейвлетной фильтрации в области низких (1 цикл./град) и высоких (10 цикл./град) пространственных частот (A). Во второй серии предъявляли изображения живой и неживой природы без предварительной вейвлетной фильтрации, размер изображений составил 3 и 0.4 угл. град (B).

признакам “живой/неживой объект”. Испытуемые должны были отвечать нажатием на соответствующую кнопку мыши, которая была связана с определенным классом изображений.

Для демонстрации близости физических параметров данных категорий изображений (живых и неживых объектов) на рис. 1 показаны усредненные сечения их двумерных пространственно-частотных спектров. Для каждого изображения вычисляли амплитудный спектр, затем вычисляли сечения спектра в разной ориентации с шагом 3.6° от нуля до 360°. Эти сечения вычисляли для каждого из 90 изображений, используемых в экспериментах, затем они усреднялись (по отдельности для каждой категории изображений). Было установлено, что сечения спектров для живых и неживых объектов практически не отличаются.

В первой и второй серии исследования изображения предъявляли на электронно-лучевом мониторе *Mitsubishi Diamond Pro 740 SB* (Япония) с кадровой частотой 100 Гц и разрешением экрана 1024 × 768. Для первой серии исследований отфильтрованные изображения предъявляли испытуемым дважды. Для второй серии исследований контурные неотфильтрованные изображения предъявляли испытуемым трижды. То есть для первой серии всего было сделано 360 предъявлений изображений стимулов, а для второй – 180. Испытуемый должен был отвечать нажатием соответствующей кнопки мыши на определенный класс изображений. Инструкция для испытуемых

состояла в следующем: “К какому классу относятся предъявляемые изображения объектов? Классу живых или не живых? Ответ предоставьте как можно быстрее”. То есть инструкция состояла в классификации изображений по признаку “живой-неживой” объект.

Для точной передачи яркостного профиля изображений производили коррекцию нелинейных искажений, вносимых монитором (гамма-коррекция). Средняя яркость и контраст всех стимулов были одинаковы. Расстояние от монитора до глаз испытуемого составляло 1.5 м. Изображения предъявляли в случайном порядке, продолжительность демонстрации – 100 мс, интервал между предъявлением – 1000 мс, включая время для ответа испытуемого. Структура (временного расписания) событий в пределах одной пробы (*trial*) представляла собой следующее.

Вначале на 100 мс предъявляли изображение стимула одного из двух классов, затем предъявляли фон на 1000 мс, период показа фона включал ожидания ответа испытуемого до 5000 мс. Такой временной интервал был выбран для того, чтобы после двигательного ответа испытуемым было дано некоторое время на подготовку к восприятию следующего стимула.

Длительность каждой серии экспериментов составляла ориентировочно 20 мин.

Регистрация и обработка ЭЭГ. Среднее время реакции испытуемых в первой серии исследований

составило 661 ± 227 мс. Доля правильных ответов — $95 \pm 3\%$.

Среднее время реакции во второй серии испытуемых оставило 1137 ± 540 мс, доля правильных ответов составила $97 \pm 2\%$ для исходного набора стимулов (для больших изображений).

Время реакции испытуемых составило 1210 ± 108 мс, доля правильных ответов — $87 \pm 2\%$ для исходного набора стимулов (для маленьких изображений).

Во всех сериях исследований для регистрации ВП использовали энцефалограф фирмы Мицар-ЭЭГ-202 (Россия) с частотой дискретизации 250 Гц и программу *WinEEG*. Электроды располагали по системе 10–20 с добавочным затылочным отведением *Oz* с референтными ушными электродами. Регистрировали ВП во всех областях мозга, но для детального анализа выбирали только фронтальные области мозга, поскольку они наименее изучены и представляют интерес для оценки остроты зрения с помощью когнитивных ВП.

Глазодвигательные артефакты удаляли с помощью метода независимых компонентов. Амплитуда компонента P200 во фронтальных областях мозга у отдельных испытуемых зависела от доминирующих ритмов во время проведенного ЭЭГ-исследования, глазодвигательных артефактов и артефактов кожно-гальванической реакции. Никогда нельзя полностью освободить ЭЭГ-данные от помех. Но поскольку можно случайно удалить из сигнала и информацию о процессах обработки информации, то было принято решение провести анализ только пиков латентных периодов и амплитуд этого компонента.

Полоса пропускания: фильтр высоких частот — 70 Гц, фильтр низких частот — 0.53 Гц, режекторный фильтр 45–55 Гц. Считалось, что проба содержит артефакты, если в ней наблюдаются: 1) потенциалы более 50 мкВ для электродов *F_p₁* и *F_p₂* и более 100 мкВ для остальных электродов; 2) медленные волны в диапазоне от 0.53 до 1 Гц, с амплитудой более 50 мкВ; 3) быстрые колебания сигнала в интервале частот от 20 до 35 Гц, с амплитудой более 35 мкВ. Эти пороговые значения были подобраны эмпирически, путем многократного выполнения обработки с различными параметрами и последующего визуального анализа результатов. Двигательные, глотательные и другие артефакты удаляли вручную. Измеряли характеристики (амплитуда и латентный период компонента P200) когнитивных ВП во фронтальных областях мозга (отведения *F₇* и *F₈*), поскольку настоящая работа была направлена на создание методики оценки остроты зрения по этим областям [24]. Вызванные потенциалы усредняли по всем классам стимулов отдельно в двух сериях исследований. Все компоненты меняли свою точную латентность, поэтому

для измерения их амплитуд выбирали более точный интервал на основании усредненных ВП отдельно для каждого исследования (*Grande Average*) с помощью автоматических маркеров в программе *WinEEG* для обработки ЭЭГ-данных. Длительность престимульного (*baseline*) интервала составила 300 мс, а постстимульного — 1300 мс.

Статистический анализ. Анализ данных для обеих серий исследований проводили с использованием двух- и трехфакторного дисперсионного анализа для зависимых переменных *ANOVA RM (Reapeated Measures)* с последующими апостериорными сравнениями после предварительной проверки распределений экспериментальных данных на отклонения от нормальности. Влияние факторов “отведение” (*F₇/F₈*), “изображение” (“живые/неживые”) и “частота” (“ВЧ/НЧ” или “четкие/нечеткие”) на амплитуды ВП при инструкциях “живые/неживые” и “ВЧ/НЧ” проверяли на основании трехфакторного дисперсионного анализа. Влияние факторов “отведение” (*F₇/F₈*) и “изображение” (“живые/неживые”) на амплитуды ВП при предъявлении больших и маленьких изображений проверяли на основании двухфакторного дисперсионного анализа. Данные анализировали с использованием программы *SPSS* для статистической обработки данных. Измерения амплитуды и латентности пиков компонента P200 ВП осуществляли с помощью программы *WinEEG*. Связанные с событиями вызванные потенциалы (ССП) или ВП вычисляли для всех ответов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 2 представлены данные с ВП, усредненные по группам с различиями между амплитудами компонента ВП, в интервале 150–250 мс после предъявления изображений объектов живой (светлая кривая) и неживой (темная кривая) природы в двух сериях исследований. Отдельно представлены различия в классификации изображений, подвергнутых фильтрации в области высоких (рис. 2, A), низких (рис. 2, B) пространственных частот, а также без вейвлетной фильтрации (рис. 2, C). Из рис. 2 видно, что в амплитуде компонента P200 во всех сериях исследования существуют различия на предъявление изображений объектов живой и неживой природы.

Ниже приведены более подробно характеристики: средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) амплитуд и латентных периодов, соответствующих пикам компонента P200 в двух сериях исследований по отдельности во фронтальных (*F₇* и *F₈*) отведениях мозга (табл. 1–2) для больших изображений (3 угл. град).

Проанализировав таблицы, основанные на анализе индивидуальных данных в двух сериях исследований, получили точные латентные периоды для

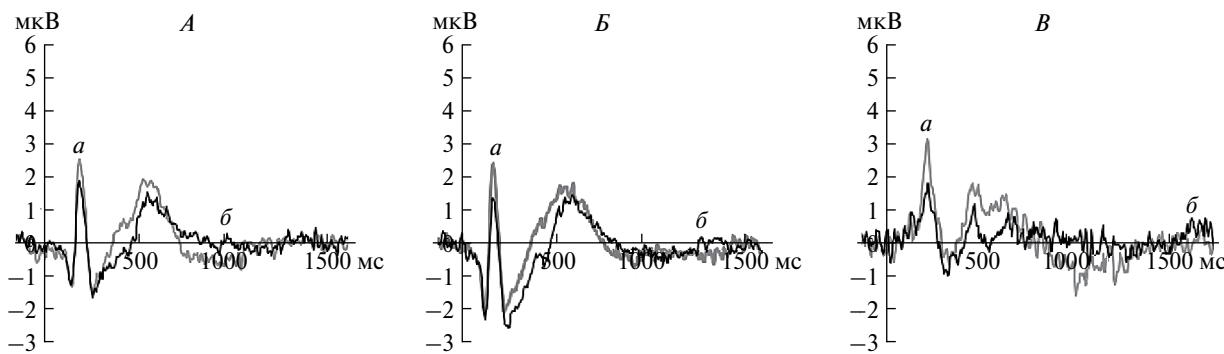


Рис. 2. Сравнительный анализ значимых различий между амплитудами компонентов вызванных потенциалов (ВП) в отведении F_7 на изображения объектов живой (*a* – светлая кривая) и неживой (*б* – темная кривая) природы в двух сериях исследований.

A – при классификации изображений, подвергнутых вейвлетной фильтрации в области высоких пространственных частот. *B* – при классификации изображений, подвергнутых вейвлетной фильтрации в области низких пространственных частот. *C* – при классификации изображений без вейвлетной фильтрации. Данные усреднены на группе испытуемых.

Таблица 1. Характеристики компонента P200 во фронтальных областях мозга (отведения F_7 и F_8) в первой серии ЭЭГ-исследований

| 1-я серия ЭЭГ-исследований | | | | | | | | |
|----------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------|--------------------|----------------|---------------------|
| Отведение | ЛП ЖВЧ, мс | Амплитуда ЖВЧ, мкВ | ЛП НЖВЧ, мс | Амплитуда НЖВЧ, мкВ | ЛП ЖНЧ, мс | Амплитуда ЖНЧ, мкВ | ЛП НЖНЧ, мс | Амплитуда НЖНЧ, мкВ |
| F_7 | 184 ± 3.46 | 3.313 ± 0.38 | 176 ± 2.92 | 2.377 ± 0.40 | 168 ± 2.38 | 2.922 ± 0.41 | 168 ± 3.24 | 2.146 ± 0.45 |
| F_8 | 184 ± 2.65 | 3.61 ± 0.41 | 176 ± 3.25 | 3.647 ± 0.39 | 168 ± 2.41 | 4.012 ± 0.44 | 168 ± 2.98 | 3.478 ± 0.40 |

Примечание: ЛП – латентный период. ЖВЧ – изображения живой природы, отфильтрованные на высоких пространственных частотах. НЖВЧ – изображения неживой природы, отфильтрованные на высоких пространственных частотах. ЖНЧ – изображения живой природы, отфильтрованные на низких пространственных частотах. НЖНЧ – изображения неживой природы, отфильтрованные на низких пространственных частотах.

Таблица 2. Характеристики компонента P200 во фронтальных областях мозга (отведения F_7 и F_8) во второй серии ЭЭГ-исследований

| 2-я серия ЭЭГ-исследований | | | | |
|----------------------------|----------------|------------------|----------------|-------------------|
| Отведение | ЛП Ж, мс | Амплитуда Ж, мкВ | ЛП НЖ, мс | Амплитуда НЖ, мкВ |
| F_7 | 204 ± 8.07 | 1.87 ± 0.67 | 186 ± 8.76 | 1.5 ± 0.61 |
| F_8 | 196 ± 5.75 | 1.95 ± 0.8 | 196 ± 7.62 | 1.66 ± 0.7 |

Примечание: ЛП – латентный период. Ж – изображения живой природы. НЖ – изображения неживой природы.

компоненты P200 вызванных потенциалов для разных классов контурных изображений с высоко- и низкочастотной фильтрацией и контурных неотфильтрованных больших изображений.

Результаты дисперсионного анализа 1 (инструкция “живые/неживые”, зависимая переменная – амплитуда). Получены значимые главные

эффекты фактора “отведение” (F_7 и F_8) $F(1, 20) = 28.8$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.590$ и “вид изображения” (“живые/неживые”) $F(1, 20) = 17.8$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.470$. Главный эффект фактора (“четкие/нечеткие”) незначим, однако для отведения F_7 получено значимо большее значение “неживые четкие” по сравнению с “неживые нечеткие”, $p = 0.019$.

Значения амплитуд F_7 значимо ниже амплитуд F_8 , $p < 0.001$ для всех условий. Сравнение “живые/неживые”: в отведениях F_7 и F_8 амплитуды “живые” и “неживые четкие” выше амплитуд “живые” и “неживые нечеткие” (F_7 “четкие”, $p = 0.019$, “нечеткие”, $p = 0.006$, F_8 “четкие”, $p = 0.012$ и “нечеткие”, $p = 0.001$).

Результаты дисперсионного анализа 2 (инструкция “четкие/нечеткие”, зависимая переменная – амплитуда). Получено значимое влияние на амплитуду фактора “вид изображения” (“живые/неживые”) $F(1, 20) = 31.3$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.610$, а также значимо взаимодействие факторов “отведение” (F_7/F_8) и “вид изображения” (“живые/неживые”): $F(1, 20) = 5.2$, $p = 0.034$, $\eta^2 = 0.205$. Между отведениями F_8 и F_7 были получены только тенденции к различиям амплитуд для “четкие живые” и “четкие неживые”, $p = 0.063$ и $p = 0.096$ соответственно. Амплитуды для “живых” были везде выше, чем для “неживых”, $p < 0.01$.

Результаты дисперсионного анализа для второй серии экспериментов при предъявлении больших и маленьких изображений представлены ниже. Был проведен двухфакторный дисперсионный анализ для амплитуды ANOVA RM, факторы: “отведение” (F_7/F_8) и “изображения” (“живые/неживые”). В обоих предъявлениях, как больших, так и маленьких изображений, не было выявлено значимого влияния факторов “отведения” (F_7/F_8), но получено значимое влияние фактора “изображения” (“живые/неживые”): главные эффекты для предъявлений больших $F(1, 13) = 14.58$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.529$, и для демонстрации маленьких изображений $F(1, 13) = 5.18$, $p = 0.040$, $\eta^2 = 0.285$.

Парные сравнения (апостериорные сравнения) показали значимо более высокие значения для изображений “живой природы” по сравнению с изображениями “неживой природы” при предъявлении больших в обоих отведениях: $p = 0.005$ и $p = 0.004$ соответственно тогда как при демонстрации маленьких, получены только тенденции к значимости ($p = 0.054$ и $p = 0.079$, соответственно).

Таким образом, в двух сериях исследованиях по результатам апостериорных парных сравнений были выявлены значимые различия в амплитуде компонента ВП по признакам “живые/неживые”.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цель настоящей работы заключалась в изучении характеристик когнитивных ВП P200 во фронтальных областях мозга в задачах классификации изображений объектов, не зависящих от их физических характеристик для того, чтобы в дальнейшем создать методику по оценке остроты зрения с помощью методов ВП. Удалось показать, что компонент P200 в вентролатеральной префронтальной

коре не зависит от физических характеристик стимулов, таких как наличие/отсутствие цифровой фильтрации изображений, и, вероятно, связан с приходящим в эту часть мозга инвариантным описанием [22]. Полученные результаты важны для разработки дополнительного более объективного электрофизиологического метода оценки остроты зрения, так как в обычной клинической практике офтальмологи используют офтальмологические таблицы и электрофизиологические методы, которые имеют ряд своих недостатков, обусловленных большой субъективностью в полученных измеряемых показателях [23].

Исследование данного компонента представляет значительный интерес, так как в современной литературе отсутствует его четкая характеристика. Предполагают, что данный компонент, вероятно, модулируется большим количеством разнообразных когнитивных задач. Например, в исследованиях оценки статистических свойств сложных изображений (определении доминирующей ориентации в матрицах Габора) показана зависимость амплитуды компонента P200 от степени упорядоченности стимула [25]. В исследовании Ю.Д. Кропотова и В.А. Пономарева [10] был выявлен тот же самый компонент ВП при категоризации изображений растений и животных. Амплитуда волн P200 была значимо выше при предъявлении изображений именно животных, а не растений [10]. В наших более ранних работах было показано, что компонент P200 ВП зависит от семантических свойств стимулов – изображений объектов живой и неживой природы и от таких физических характеристик, как наличие/отсутствие высокочастотной или низкочастотной фильтрации [19, 22] на выбранных нескольких отдельных пространственных частотах. В исследовании С. Козловского и др. [26] также выявлены достоверные отличия в характеристиках компонента с латентностью 200 мс во фронтальных отведениях головного мозга в задачах категоризации объектов живой и неживой природы.

Существует предположение, что изменение амплитуды данного компонента свидетельствует о его участии в процессах памяти. Например, в исследовании Е.С. Михайловой [27] показано, что при выполнении задач зрительной рабочей памяти процессы, разворачивающиеся в диапазоне 150 мс, отражают не только восприятие зрительного сигнала, но и его удержание и извлечение из памяти. Однако данный компонент в работе Е.С. Михайловой имеет пик ориентировано на 150 мс, а в работе Г.А. Моисеенко и др. – на 200 мс [19, 22, 24]. Ранее показано, что на ход процесса категоризации в каждом отдельном случае влияет ряд факторов, среди которых можно отметить уровень внимания, тип задачи, выполняемой испытуемым, и контекст, предшествующий или совпадающий по времени со стимулом [24, 28, 29]. Но в данной

работе мы не исследовали влияние эмоциональной и мотивационной сфер, личностных характеристик испытуемого, социальных и культурных факторов, когнитивных процессов, а также влияния пола и ряда других факторов на процесс классификации. Возможно, это могло повлиять на концентрацию внимания испытуемых к определенным деталям (признакам) изображений стимулов. В настоящем исследовании мы решали практическую задачу, результаты которой могут быть использованы в клинике с уменьшенным по сравнению с существующими методами влиянием индивидуальных особенностей испытуемых, а полностью избежать субъективности в измерении остроты зрения невозможно. Влияние пространственно-частотных характеристик в выбранных областях мозга в настоящей статье не будет обсуждаться, поскольку ЭЭГ-исследований по этой теме для конкретно поставленной нами задачи ранее не проводилось.

Следует отметить, что латентный период волн ВП (до 250 мс) был короче при предъявлении стимулов, отфильтрованных по низкой пространственной частоте, по сравнению с предъявлением высокочастотных изображений. Это вполне ожидаемо, так как низкочастотные характеристики необходимы для обнаружения изображений объектов (на основании глобальных признаков), а высокочастотные – для классификации изображений (на основании локальных ключевых признаков), которые являются составляющим звеном процесса распознавания объектов. Представляет интерес, что в условиях высокочастотной фильтрации латентный период был короче при предъявлении изображений – объектов неживой природы, в сравнении с изображениями – объектами живой природы, что противоречит полученным данным у других исследователей [13]. Так, в исследовании В.М. Верхлютова, В.Л. Ушакова и В.Б. Стрелец [9] было показано, что компонент N170 в центральных и центрально-теменных отведениях имеет латентность на 12 мс меньше при предъявлении изображений лиц, чем при предъявлении строений. Можно предположить, что полученный результат связан с особенностями алфавита стимулов. В большинстве исследований используются реалистичные или широкополосные контурные изображения. При этом, как было показано ранее, статистика изображений – объектов живой и неживой природы, значительно отличается, что могло оказывать влияние на латентные периоды компонента ВП [8, 19, 22, 30]. В нашем исследовании в низкочастотных изображениях были подавлены локальные признаки, так как в спектре этих изображений убраны высокие пространственные частоты. В высокочастотных изображениях, наоборот, были подавлены глобальные признаки, так как были убраны низкие пространственные частоты. Все стимулы были выравнены по длине контура. Более длинный латентный

период компонента P200 в ответ на изображения объектов живой природы, вероятно, связан с тем, что распознавание изображений объектов неживой природы – более простая задача в сравнении с классификацией изображений, объектов живой природы, когда требуется больше времени для распознавания локальных признаков эволюционно значимых стимулов.

Представляет также интерес тот факт, что различия в амплитуде компонента P200 на предъявление объектов живой и неживой природы во всех сериях исследования были выявлены в областях вентролатеральной префронтальной коры (отведениях F_7 и F_8). Это важно, так как ранее было показано, что основным центром категоризации объектов, которую обычно связывают с компонентом N170, является нижневисочная область мозга [31–33]. Причем большая активация в ответ на изображения объектов живой природы была выявлена в вентролатеральных, а на изображения объектов неживой природы – в медиальных областях нижневисочной коры. В то же время в современных исследованиях все больше акцент делается на роли фронтальной коры в задачах классификации и на разделении их на подобласти. Делается предположение, что роль префронтальной коры заключается в модулирующем влиянии, которое “настраивает” нижневисочную кору, повышая селективность определенных групп нейронов [24]. Известен ряд МРТ-исследований, в которых говорится о том, что в этих областях мозга есть нейроны, которые участвуют в категоризации лиц и неодушевленных объектов [31].

Важно отметить, что точная функциональная локализация областей фронтальной коры изучена недостаточно и результаты этих исследований разнятся [31–33]. Так, ранее были показаны наглядные различия активности нейронов между дорсолатеральной, медиальной и орбитофронтальной префронтальными областями коры головного мозга человека [34]. Наблюдения за пациентами с синдромом поражения лобной доли демонстрируют ведущую роль фронтальных отделов коры в категоризации на суперординарном уровне [32]. В работе [33] авторы разделяют вентролатеральную префронтальную кору в соответствии с функциями на левую, переднюю и нижнюю области. Сделано предположение, что левая вентролатеральная префронтальная область коры вносит вклад в когнитивный контроль памяти. Передняя ее часть поддерживает контролирующий доступ к сохранным концептуальным представлениям. Нижняя лобная извилина осуществляет общий процесс выбора предметной области, а также участвует в восприятии эмоциональных стимулов. Известно также, что вентролатеральная префронтальная область мозга является конечным звеном центрального зрительного пути [32, 35]. Восприимчивость

его нейронов повышается к сложности изображений, размеру рецептивных полей, инвариантности к зрительным трансформациям от затылочных к височным областям мозга [19] и реакциям на лица [31, 32]. Таким образом, можно предположить, что в вентролатеральных префронтальных областях мозга происходит классификация изображений живой и неживой природы на основании инвариантных характеристик стимулов, полученных на более низких уровнях обработки зрительной информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовали характеристики компонента P200 (амплитуда и латентные периоды) во фронтальных областях мозга в двух сериях исследований при классификации изображений только по семантическим признакам “живой/неживой” объект. Показано, что компонент P200 в вентролатеральной префронтальной коре не зависит от физических характеристик стимулов, таких как наличие/отсутствие цифровой фильтрации изображений на выбранных нескольких отдельных пространственных частотах и, вероятно, связан с приходящим в эту часть мозга инвариантным описанием. В результате проведенного анализа индивидуальных данных в двух сериях исследований получили латентные периоды для компонента P200 ВП для разных классов контурных изображений с высокой- и низкойчастотной фильтрацией и контурных неотфильтрованных изображений и при отличающихся инструкциях проведения классификаций по различным признакам изображений. Полученные результаты могут быть использованы в разработке нового дополнительного метода оценки остроты зрения с помощью зрительных ВП.

Финансирование работы. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. Павлова РАН (№ 1021062411653-4-3.1.8).

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 Этическим комитетом Института физиологии имени И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург), протокол № 23-05 от 26.12.2023 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.

Вклад авторов в публикацию. Г.А. Моисеенко – постановка цели и задач исследования, проведение ЭЭГ-исследований, обработка и интерпретация полученных результатов, написание статьи. С.В. Пронин, В.Н. Чихман – цифровая обработка изображений и подготовка набора изображений стимулов, обсуждение полученных результатов, редактирование статьи. С.А. Кошкин – постановка целей и задач исследований, помощь в организации исследований, обсуждение полученных результатов, редактирование статьи. Е.А. Вершинина – проведение расчетов дисперсионного анализа и их интерпретация. О.В. Жукова – обсуждение полученных результатов, редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костандов Э.А. Психофизиология сознания и бессознательного. СПб.: Питер, 2004. 167 с.
2. Bonin P., Gelin M., Bugaiska A. Animates are better remembered than inanimates: Further evidence from word and picture stimuli // Mem. Cogn. 2014. V. 42. № 3. P. 370.
3. Yang J., Wang A., Yan M. et al. Distinct processing for pictures of animals and objects: Evidence from eye movements // Emotion. 2012. V. 12. № 3. P. 540.
4. Pauen S. Evidence for knowledge-based category discrimination in infancy // Child Dev. 2002. V. 73. № 4. P. 1016.
5. Taniguchi K., Tanabe-Ishibashi A., Itakura S. The categorization of objects with uniform texture at superordinate and living/non-living levels in infants: An exploratory study // Front. Psychol. 2020. V. 11. P. 2009.
6. Марченко О.П. Электрические потенциалы мозга, связанные с категоризацией названий одушевленных и неодушевленных объектов // Экспериментальная психология. 2010. Т. 3. № 1. С. 5.
7. Герасименко Н.Ю., Славуцкая А.В., Калинин С.А. и др. Опознание зрительных образов в условиях прямой маскировки: влияние категориальной близости значимого и маскирующих изображений // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2013. Т. 63. № 4. С. 419.
8. Михайлова Е.С., Герасименко Н.Ю., Авсиенко А.В. Опознание сложных и простых изображений при их прямой маскировке // Физиология человека. 2009. Т. 35. № 3. С. 13.
9. Верхлютов В.М., Ушаков В.Л., Стрелец В.Б. Снижение латентности компонента вызванного потенциала N170 при повторном предъявлении изображений лиц // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2009. Т. 50. № 3. С. 307.
10. Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Уточнение локализации источников вызванных потенциалов в GO/NOGO тесте с помощью моделирования

- структурой их ковариации // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 1. С. 36.
11. Пономарев В.А., Пронина М.В., Кропотов Ю.Д. Скрытые компоненты связанных с событиями потенциалов в зрительном Go/NoGo тесте с предупреждающим стимулом // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 5. С. 20.
 12. Глазер В.Д. Зрение и мышление. Л.: Наука, 1993. 284 с.
 13. Шелепин Ю.Е. Введение в нейроиконику: монография. СПб.: Троицкий мост, 2017. 352 с.
 14. Chikhman V.N., Bondarko V.M., Danilova M.V. et al. Complexity of images: Experimental and computational estimates compared // Perception. 2012. V. 41. № 6. P. 631.
 15. Attneave F. Physical determinants of the judged complexity of shapes // J. Exp. Psychol. 1957. V. 53. № 4. P. 221.
 16. Long B., Störmer V.S., Alvarez G.A. Mid-level perceptual features contain early cues to animacy // J. Vis. 2017. V. 17. № 6. P. 20.
 17. Yetter M., Robert S., Mammarella G. et al. Curvilinear features are important for animate/inanimate categorization in macaques // J. Vis. 2021. V. 21. № 4. P. 3.
 18. Моисеенко Г.А., Шелепин Ю.Е., Харапузов А.К. и др. Классификация и распознавание изображений живой и неживой природы // Оптич. журн. 2015. Т. 82. № 10. С. 53.
 19. Моисеенко Г.А., Пронин С.В., Шелепин Ю.Е. Исследование инвариантных к масштабным преобразованиям механизмов классификации изображений // Оптич. журн. 2019. Т. 86. № 11. С. 66.
 20. Чупров А.Д., Жедяле Н.А., Воронина А.Е. Методы исследования центрального отдела зрительного анализатора (обзор) // Сарат. научно-мед. журн. 2021. Т. 17. № 2. С. 396.
 21. Офтальмология: национальное руководство / Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетова Л.К., Нероева В.В., Тахчили Х.П. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2022. Сер.: Национальные руководства. 904 с.
 22. Моисеенко Г.А., Вершинина Е.А., Пронин С.В. и др. Латентные периоды компонентов вызванных потенциалов в задачах классификации изображений, подвергнутых вейвлетной фильтрации // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 6. С. 37.
 23. Куценко М.А. История и методы визометрии // Вест. совета молодых ученых и специалистов Челяб. обл. 2018. Т. 2. № 3. С. 32.
 24. Моисеенко Г.А., Пронин С.В., Жильчук Д.И. и др. “Исчезающие” оптотипы и объективное измерение остроты зрения человека // Оптич. журн. 2020. Т. 87. № 12. С. 84.
 25. Harauzov A.K., Shelepin Y.E., Noskov Y.A. et al. The time course of pattern discrimination in the human brain // Vision Res. 2016. V. 125. P. 55.
 26. Kozlovskiy S., Kashirin V., Glazkova A. Electrophysiological differences in perception of animate and inanimate objects // Int. J. Psychophysiol. 2023. V. 188. P. 116.
 27. Михайлова Е.С., Майорова Л.А., Герасименко Н.Ю. и др. Половые различия в рабочей памяти на простые зрительные признаки. Анализ связанных с событием потенциалов в процессе и пространстве сенсоров и дипольных источников // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. Т. 72. № 6. С. 836.
 28. Герасименко Н.Ю., Кушнир А.Б., Михайлова Е.С. Маскирующие эффекты нерелевантной зрительной информации в условиях базовой и суперординарной категоризации сложных изображений // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 1. С. 5.
 29. Lee G., Blumenfeld R.S., D'Esposito M. Disruption of dorsolateral but not ventrolateral prefrontal cortex improves unconscious perceptual memories // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 32. P. 13233.
 30. Вахрамеева О.А., Сухинин М.В., Моисеенко Г.А. и др. Изучение порогов восприятия в зависимости от геометрии фовеа // Сенсорные системы. 2013. Т. 27. № 2. С. 122.
 31. Chan A.W.-Y. Functional organization and visual representations of human ventral lateral prefrontal cortex // Front. Psychol. 2013. V. 4. P. 371.
 32. Radtke E.L., Martens U., Gruber T. The steady-state visual evoked potential (SSVEP) reflects the activation of cortical object representations: evidence from semantic stimulus repetition // Exp. Brain Res. 2021. V. 239. № 2. P. 545.
 33. Badre D., Wagner A.D. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory // J. Neuropsychol. 2007. V. 45. № 13. P. 2883.
 34. Farzmahdi A.J., Fallah F., Rajimehr R., Ebrahimpour R. Task-dependent neural representations of visual object categories // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 54. № 7. P. 6445.
 35. Kravitz D.J., Saleem K.S., Baker C.I. et al. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality // Trends Cogn. Sci. 2013. V. 17. № 1. P. 26.

REFERENCES

1. Kostandov E.A. [Psychophysiology of consciousness and the unconscious]. St. Petersburg: Piter, 2004. 167 p.
2. Bonin P., Gelin M., Bugajska A. Animate are better remembered than inanimates: Further evidence from word and picture stimuli // Mem. Cogn. 2014. V. 42. № 3. P. 370.

3. Yang J., Wang A., Yan M. et al. Distinct processing for pictures of animals and objects: Evidence from eye movements // *Emotion*. 2012. V. 12. № 3. P. 540.
4. Pauen S. Evidence for knowledge-based category discrimination in infancy // *Child Dev.* 2002. V. 73. № 4. P. 1016.
5. Taniguchi K., Tanabe-Ishibashi A., Itakura S. The categorization of objects with uniform texture at superordinate and living/non-living levels in infants: An exploratory study // *Front. Psychol.* 2020. V. 11. P. 2009.
6. Marchenko O.P. [Electrical potentials of the brain associated with categorization of labels of animate and inanimate objects] // *Exp. Psychol.* 2010. V. 3. № 1. P. 5.
7. Gerasimenko N.Yu., Slavutskaya A.V., Kalinin S.A. et al. [Recognition of visual objects under forward masking. Effects of categorical similarity of test and masking stimuli] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2013. V. 63. № 4. P. 419.
8. Mikhailova E.S., Gerasimenko N.Yu., Avsienko A.V. Recognition of forward-masked complex and simple images // *Human Physiology*. 2009. V. 35. № 3. P. 267.
9. Verkhlyutov V.M., Ushakov V.L., Strelets V.B. [Decreased latency of the evoked potential component N170 during repeated presentation of face images] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2009. V. 50. № 3. P. 307.
10. Ponomarev V.A., Kropotov Yu.D. Improving source localization of event-related potentials in the GO/NOGO task by modeling their cross-covariance structure // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 1. P. 27.
11. Ponomarev V.A., Pronina M.V., Kropotov Yu.D. Latent components of event-related potentials in a visual cued Go/NoGo task // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 5. P. 474.
12. Glezer V.D. Vision and Thinking. Leningrad: Nauka, 1993. 284 p.
13. Shelepin Yu.E. Introduction to Neuroiconics: Monograph. St. Petersburg: Troitsky Most, 2017. 352 p.
14. Chikhman V.N., Bondarko V.M., Danilova M.V. et al. Complexity of images: Experimental and computational estimates compared // *Perception*. 2012. V. 41. № 6. P. 631.
15. Attneave F. Physical determinants of the judged complexity of shapes // *J. Exp. Psychol.* 1957. V. 53. № 4. P. 221.
16. Long B., Störmer V.S., Alvarez G.A. Mid-level perceptual features contain early cues to animacy // *J. Vis.* 2017. V. 17. № 6. P. 20.
17. Yetter M., Robert S., Mammarella G. et al. Curvilinear features are important for animate/inanimate categorization in macaques // *J. Vis.* 2021. V. 21. № 4. P. 3.
18. Moiseenko G.A., Shelepin Yu.E., Kharauzov A.K. et al. Classification and recognition of images of animate and inanimate objects // *J. Opt. Technol.* 2015. V. 82. № 10. P. 685.
19. Moiseenko G.A., Pronin S.V., Shelepin Yu.E. Investigation of scale-invariant image classification mechanisms // *J. Opt. Technol.* 2019. V. 86. № 11. P. 729.
20. Chuprov A.D., Zhedyale N.A., Voronina A.E. [Methods for investigation of central department of a visual analyzer (review)] // *Saratov J. Med. Sci. Res.* 2021. V. 17 № 2. P. 396.
21. Ophthalmology: national guidelines / Eds. Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetov L.K., Neroev V.V., Takhchidi H.P. 2nd ed., revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. Ser.: National Guidelines. 904 p.
22. Moiseenko G.A., Vershinina E.A., Pronin S.V. et al. Latency of evoked potentials in the tasks involving classification of images after wavelet filtration // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 6. P. 615.
23. Kutsenko M.A. History and methods of visometry // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. 2018. V. 2. № 3. P. 32.
24. Moiseenko G.A., Pronin S.V., Zhil'chuk D.I. et al. Vanishing optotypes and objective measurement of human visual acuity // *J. Opt. Technol.* 2020. V. 87. № 12. P. 761.
25. Harauzov A.K., Shelepin Y.E., Noskov Y.A. et al. The time course of pattern discrimination in the human brain // *Vision Res.* 2016. V. 125. P. 55.
26. Kozlovskiy S., Kashirin V., Glazkova A. Electrophysiological differences in perception of animate and inanimate objects // *Int. J. Psychophysiol.* 2023. V. 188. P. 116.
27. Mikhailova E.S., Mayorova L.A., Gerasimenko N.Yu. et al. [Sex differences in working memory for simple visual features. Analysis of event-related potentials in the process and space of sensors and dipole sources] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2022. V. 72. № 6. P. 836.
28. Gerasimenko N.Yu., Kushnir A.B., Mikhailova E.S. Masking effects of irrelevant visual information under conditions of basic and superordinate categorization of complex images // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 1. P. 1.
29. Lee G., Blumenfeld R.S., D'Esposito M. Disruption of dorsolateral but not ventrolateral prefrontal cortex improves unconscious perceptual memories // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 32. P. 13233.
30. Vakhrameeva O.A., Sukhinin M.V., Moiseenko G.A. et al. [Investigation of dependence of perception thresholds on fovea geometry] // *Sensory Systems*. 2013. V. 27. № 2. P. 122.
31. Chan A.W.-Y. Functional organization and visual representations of human ventral lateral prefrontal cortex // *Front. Psychol.* 2013. V. 4. P. 371.

32. Radtke E.L., Martens U., Gruber T. The steady-state visual evoked potential (SSVEP) reflects the activation of cortical object representations: evidence from semantic stimulus repetition // *Exp. Brain Res.* 2021. V. 239. № 2. P. 545.
33. Badre D., Wagner A.D. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory // *J. Neuropsychol.* 2007. V. 45. № 13. P. 2883.
34. Farzmahdi A.J., Fallah F., Rajimehr R., Ebrahimpour R. Task-dependent neural representations of visual object categories // *Eur. J. Neurosci.* 2021. V. 54. № 7. P. 6445.
35. Kravitz D.J., Saleem K.S., Baker C.I. et al. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality // *Trends Cogn. Sci.* 2013. V. 17. № 1. P. 26.

Components of Evoked Potentials in Frontal Cortex Areas Associated with Image Classification and Independent of Physical Characteristics of Stimuli

**G. A. Moiseenko^{a,*}, S. A. Koskin^{a,b}, S. V. Pronin^a, V. N. Chikhman^a,
E. A. Vershinina^a, O. V. Zhukova^{a,**}**

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

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

*E-mail: MoiseenkoGA@infran.ru

**E-mail: volgazhukova@gmail.com

Currently, there is a problem of increasing the objectivity of electrophysiological methods for assessment of visual acuity. The purpose of this work: to study the characteristics of cognitive evoked potentials associated with events in the frontal areas of the brain in the tasks of images classification of objects by semantic features. We used visual stimuli, divided into the following classes: by semantic features – into living and nonliving objects, and by spatial frequency ranges – into broadband contour images (white on a black background) and narrowband, in which the low-frequency or high-frequency ranges were isolated by digital filtration. The prepared images were presented to the subjects on the display. In each series of studies, the subjects were instructed to classify the images by the features of “living/nonliving” object, regardless of the physical characteristics of the stimuli. It was shown that the P200 component of evoked potentials in the ventrolateral areas of the frontal cortex depends on the semantic properties of the stimuli – images of animate and inanimate objects and does not depend on such physical characteristics as the presence/absence of high-frequency or low-frequency filtering. In this paper, as a result of the analysis of individual data in two series of studies, the results of measurements of the amplitudes and latent periods for the P200 component of evoked potentials for different (by semantics) classes of contour images with high-frequency and low-frequency filtering at selected several individual spatial frequencies and contour unfiltered images with different instructions to the subjects are presented. The obtained results may be used in the development of a new additional method for assessing visual acuity using visual evoked potentials.

Keywords: object classification, evoked potentials, P200 component, visual acuity assessment.

УДК 612.766.1

ПРЫЖКОВЫЕ ТЕСТЫ ПОСЛЕ ОПОРНОЙ РАЗГРУЗКИ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ: МАКСИМАЛЬНАЯ ВЫСОТА И ТОЧНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ

© 2024 г. Г. К. Примаченко^{1,*}, А. В. Шпаков^{1,2}, А. В. Воронов², Н. Н. Соколов²

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

²Федеральный научный центр физической культуры и спорта, Москва, Россия

*E-mail: g.k.primachenko@mail.ru

Поступила в редакцию 23.05.2024 г.

После доработки 24.08.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

В данной работе представлены результаты исследования изменений скоростно-силовых показателей опорно-двигательного аппарата нижних конечностей человека и показателей точности выполнения многосуставных движений после воздействия таких моделей физиологических эффектов микрогравитации, как 21-суточная антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) и 7-суточная “сухая” иммерсия (СИ) с использованием электромиостимуляции (ЭМС) как средства профилактики атонии мышечной ткани. В качестве изучаемых параметров использовалась максимальная высота прыжка, а также точность и вариативность высоты прыжка на заранее установленную высоту. Результаты исследования показали, что экспозиция в изучаемых моделях микрогравитации оказывает схожее влияние на абсолютные скоростно-силовые показатели мышц нижних конечностей и приводит к их снижению. При этом АНОГ и СИ оказывают различное влияние на точность выполнения многосуставных движений. Так, после АНОГ точность выполнения многосуставных движений на заранее установленную высоту увеличилась, а после СИ – снизилась или осталась на фоновом уровне. Последнее может быть следствием применения в условиях иммерсионного эксперимента ЭМС.

Ключевые слова: максимальная высота прыжка, вариативность, “сухая” иммерсия, антиортостатическая гипокинезия, опорная разгрузка, микрогравитация.

DOI: 10.31857/S0131164624060033 **EDN:** AGKDAW

Управление движением является неотъемлемой частью повседневной и профессиональной жизнедеятельности человека. Еще в первой половине прошлого века Н.А. Бернштейн описывал кинематику и динамику локомоций человека как факторы, зависящие целиком и полностью от силы гравитационного воздействия [1]. Двигательные паттерны и стратегии локомоций человека развиваются в условиях и в зависимости от земной силы тяготения [2]. Однако в настоящее время перед космической физиологией и медициной стоит задача обеспечения повседневной и профессиональной жизнедеятельности человека в условиях микро- и гипогравитации, что приобретает свою актуальность в перспективе полетов в дальний космос.

Так, изменения кинематики, динамики и снижение скоростно-силовых параметров локомоций космонавтов наблюдаются после короткого и длительного воздействия микрогравитации [3]. Наземные экспериментальные модели физиологических

эффектов микрогравитации, такие как “сухая” иммерсия (СИ) и антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), показывают аналогичные изменения у испытуемых-добровольцев после экспериментального воздействия как со стороны скоростно-силовых показателей, так и со стороны кинематики и динамики локомоций [4–6].

В свою очередь, влияние гипогравитационного фактора на опорно-двигательный аппарат человека остается недостаточно изученным. Ранее проведенные исследования, посвященные изучению двигательной активности в условиях гипогравитации как реальной, так и моделируемой сосредоточены преимущественно на различных моделях выведения и основываются на немногочисленных данных, полученных после высадки миссии по программе “Аполлон” на лунную поверхность [7–9]. Однако воздействию гипогравитации (свойственной для пребывания космонавта на лунной поверхности) неизбежно предшествует

этап космического полета (КП), сопровождающийся условиями невесомости. Поэтому космонавты, которым предстоит столкнуться с воздействием гипогравитационного фактора, будут находиться в физическом состоянии, обусловленном развивающимися процессами атрофии скелетной мускулатуры [10], уменьшением общей работоспособности [11–14] и ортостатической неустойчивостью [15]. Таким образом, формирование знаний об особенностях функционального состояния двигательного аппарата нижних конечностей человека перед выполнением внекорабельной деятельности в условиях лунной гравитации возможно, учитывая предварительное влияние микрогравитации на опорно-двигательный аппарат. Поскольку первым этапом полета к Луне будет КП в течение 4–5 сут, актуальным является оценка функционального состояния опорно-двигательного аппарата перед выполнением работ на поверхности Луны. Однако в настоящее время такие короткие КП совершаются крайне редко. В связи с этим перспективными являются исследования в наземных модельных исследованиях.

Цель данной работы заключалась в изучении скоростно-силовых показателей и показателей точности выполнения многосуставных движений у человека после воздействия моделей физиологических эффектов микрогравитации в экспериментах с 21-суточной АНОГ и 7-суточной СИ с использованием электромиостимуляции (ЭМС).

МЕТОДИКА

Исследование выполняли с использованием “сухой” иммерсии и антиортостатической гипокинезии, которые являются общепризнанными наземными моделями физиологических эффектов микрогравитации [4, 6].

В эксперименте с “сухой” иммерсией принимали участие 7 практически-здоровых мужчин-добровольцев, регулярно не занимающихся физическими нагрузками ($M \pm SD: 34.8 \pm 4.4$ лет, 172.9 ± 5.2 см, 72.0 ± 5.8 кг). По условиям эксперимента испытуемые в течение 7 сут круглосуточно находились в условиях СИ. Ежедневно на протяжении иммерсионного воздействия в качестве меры профилактики испытуемым 2 раза в сутки проводили электростимуляционную тренировку мышц передней и задней поверхности голени и бедра: низкочастотную (утром) и высокочастотную (вечером) [16]. Во время утреннего сеанса ЭМС для одновременной стимуляции мышц голени и бедра использовали электростимулятор “СТИМУЛ-01” (Биофизприбор, Россия). Применяли биполярный симметричный прямоугольный электрический импульс (1 мс, 25 Гц) в циклическом режиме 1 с – стимуляция, 2 с – расслабление, продолжительность сеанса составляла 45 мин. Вечерний

сеанс ЭМС проводили с использованием аппарата “АМПЛИДИН-ЭСТ” (НТЦ УП РАН, Россия) для генерации биполярных симметричных импульсов 2.5 кГц с синусоидальной модулирующей частотой 50 Гц, в режиме 10 с – стимуляция, 50 с – расслабление. Продолжительность сеанса составляла 20 мин: последовательно сначала стимулировались мышцы голени в течение 10 мин, затем 10 мин – мышцы бедра. Электроды PG-901 (Fiab, Италия) попарно располагали на обеих ногах испытуемых по средней линии на проксимальной и дистальной трети передней и задней поверхности бедра (13×5 см), а также передней поверхности голени (9×5 см). Для стимуляции задней поверхности голени один электрод устанавливали по средней линии в проксимальной части голени (13×5 см), другой (9×5 см) – на 5 см дистальнее икроножных мышц. Интенсивность стимуляции подбирали индивидуально для каждого испытуемого (до возникновения неприятных ощущений).

В исследовании с 21-суточной АНОГ принимали участие 10 практически здоровых мужчин-добровольцев, регулярно не занимающихся физическими нагрузками ($M \pm SD: 30.7 \pm 4.0$ лет, 179.7 ± 5.3 см, 78.0 ± 8.5 кг). Согласно условиям эксперимента, испытуемые круглосуточно находились в условиях постельного режима с наклоном тела –6 град относительно горизонта [5]. Каких-либо средств профилактики в ходе АНОГ испытуемые не использовали [17].

Максимальную произвольную силу при выполнении многосуставных движений (разгибание в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах) определяли в серии прыжковых тестов [18, 19]:

– прыжок из приседа, или *Squat Jump (SJ)*. Данный тип прыжка обеспечивает вовлечение всех мышечных единиц четырехглавой мышцы бедра и отражает их вклад на величину максимальной высоты прыжка;

– прыжок с подседом или *Countermovement Jump (CMJ)*. В указанном типе максимальная высота прыжка зависит также от энергии, запасенной в эластических структурах двигательного аппарата нижних конечностей. *CMJ* отражает вклад этих структур в величину максимальной высоты прыжка по сравнению с *SJ*;

– прыжок с подседом и махом руками, или *Countermovement jump with arm swing (CMJas)*. *CMJas* отражает вклад координационных способностей человека в величину максимальной высоты прыжка.

В ходе тестирования испытуемый по сигналу выполнял выпрыгивание вверх согласно инструкции: “выполнить прыжок максимально высоко”.

Параметры точности и вариабельности мышечных усилий оценивали также при помощи выполнения прыжковых тестов. Однако в отличие от



Рис. 1. Выполнение испытуемым прыжка вверх с подседом и с махом руками.

А – исходное положение испытуемого. *Б* – момент подседа до угла в коленном суставе 90° (положение приседа). *В* – завершающая фаза отталкивания (выполнение прыжка). *Г* – достижение максимальной высоты прыжка.

прыжков на максимальную высоту, испытуемых инструктировали выполнить прыжок вверх на 50% высоты, которая соответствует их собственным ощущениям. Анализировали вариабельность отклонений выше и ниже 50% значения максимальной высоты прыжка, а также абсолютную величину самих отклонений.

После СИ прыжковое тестирование выполняли на вторые сутки ($R + 2$), а после АНОГ – на третьи сутки ($R + 3$) восстановительного периода. Прыжковые тесты выполняли с использованием программно-аппаратного комплекса «*OptoJumpNext*» (*Microgate*, Италия) [20]. Эта оптическая измерительная система состоит из передающей и принимающей планок, находящихся на поверхности пола в отдалении друг от друга (рис. 1, Г). Так как светодиоды передающей планки находятся в постоянной связи с диодами приемной планки, система определяет любые разъединения контакта между планками и рассчитывает их продолжительность. Таким образом, принцип работы системы заключается в фиксировании времени контакта испытуемого с поверхностью пола (отсутствие контакта между планками), исходя из которого автоматически производится расчет времени, проведенного в безопорном режиме (прыжок), и, следовательно, высоты прыжка. Точность измерений системы составляет 0.001 с (длительность) и 0.01 м (перемещение).

Перед проведением тестирования испытуемые выполняли педалирование на велоэргометре с частотой не менее 60 об./мин в течение 5 мин, а также комплекс разминочных упражнений для мышц таза и спины, нижних конечностей и верхнего

плечевого пояса. Общий вид тестирования представлен на рис. 1.

Участникам исследования предлагали выполнить 3 последовательных прыжка одного типа для определения максимальной высоты прыжка и запомнить те ощущения, высоту и мышечное напряжение, которые они испытывают при выполнении этих прыжков. После чего участникам предлагали выполнить 5 последовательных прыжков на точность для достижения ими субъективной половины максимальной высоты прыжка. В процессе проведения тестирования участникам не предоставляли какой-либо обратной связи о величине их фактической высоты прыжка. Каждый участник самостоятельно определял половину максимальной высоты прыжка. Прыжки выполняли с интервалом 10–15 с между попытками. При завершении серии прыжков на максимальную высоту испытуемые отдыхали в течение 1–2 мин, после чего выполняли прыжки на половину максимальной высоты. Вся вышеописанная процедура тестирования повторялась 3 раза с использованием трех различных типов прыжков.

Точность многосуставных движений определяли при помощи анализа результатов прыжков на точность – оценивали относительную ошибку при попытке воспроизведения половины максимальной высоты прыжка. Также определяли силу и направление взаимосвязи максимальной высоты прыжка с относительной ошибкой в прыжках на точность.

Статистическую обработку полученных в ходе эксперимента данных проводили с применением программного пакета *Statistica* 12, модулей *statsmodels* 0.14.1 и *SciPy* 1.12.0 для *Python* 3.9.18.

Нормальность распределения данных в каждой выборке определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Гипотезу об отсутствии значимых различий между группами проверяли при помощи *T*-критерия Стьюдента для зависимых выборок при наличии нормального распределения. В случае опровержения гипотезы о соответствии распределения данных в выборке нормальному закону распределения использовали *T*-критерий Вилкоксона и *U*-критерий Манна–Уитни для зависимых и независимых выборок соответственно. Регрессионные модели строили при соответствии данных нормальному закону распределения в выборке, а также при отсутствии гетероскедастичности. Гипотезу об отсутствии корреляции между остатками и предсказанными значениями зависимой переменной проверяли при помощи теста ранговой корреляции Спирмена в том случае, если распределение остатков не подчинялось нормальному закону распределения. Если распределение остатков подчинялосьциальному закону, использовали тест

корреляции Пирсона. Оценку значимости коэффициента детерминации проводили при помощи *F*-критерия Фишера. Качественную оценку тесноты связи определяли по шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов прыжковых тестов выявил достоверное снижение максимальной высоты прыжка ($p < 0.05$) в каждом из типов прыжковых тестов до и после экспериментального воздействия как в эксперименте с СИ, так и эксперименте с АНОГ (табл. 1). Максимальная высота прыжка уменьшилась после иммерсионного воздействия на 2.2–4.1% по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем максимальная высота прыжка после пребывания в АНОГ снизилась на 13.9–16.8% по сравнению с исходным уровнем (рис. 2).

Группы СИ и АНОГ значимо отличались между собой в период фоновых исследований по показателю максимальной высоты прыжка. Значимые

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа максимальной высоты прыжка в антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и “сухой” иммерсии (СИ)

| Тип прыжка / Сравниваемые параметры | Фоновые исследования “СИ – АНОГ” | Последействие “СИ – АНОГ” | СИ “Фоновые исследования – R + 2” | АНОГ “Фоновые исследования – R + 3” |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| SJ | — | — | + | + |
| CMJ | + | — | + | + |
| CMJas | + | -- | + | + |

Примечание: “+” – $p < 0.05$; “–” – $p > 0.05$.

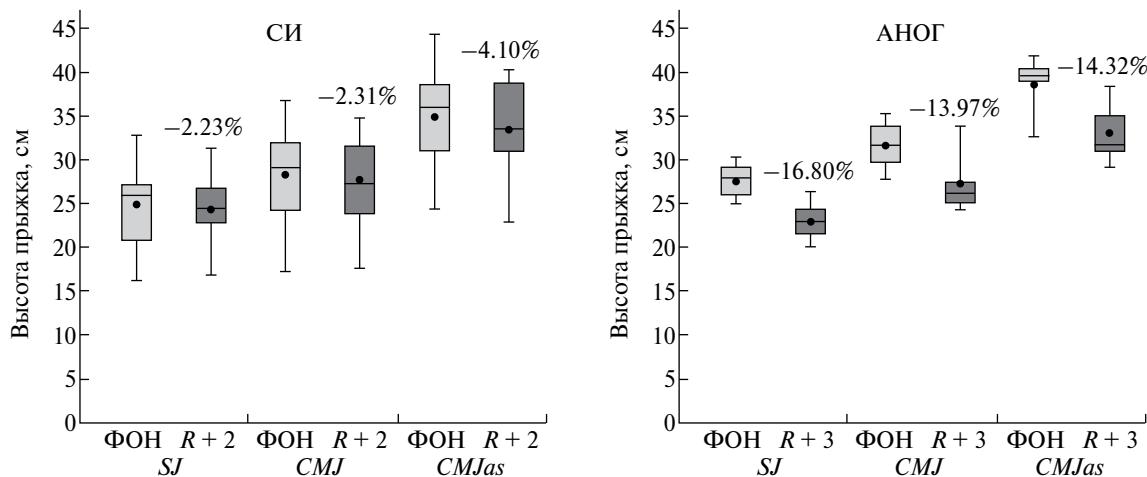


Рис. 2. Снижение максимальной высоты прыжка после экспериментального воздействия 7-суточной “сухой” иммерсии с электромиостимуляцией и 21-суточной антиортостатической гипокинезии без средств профилактики.

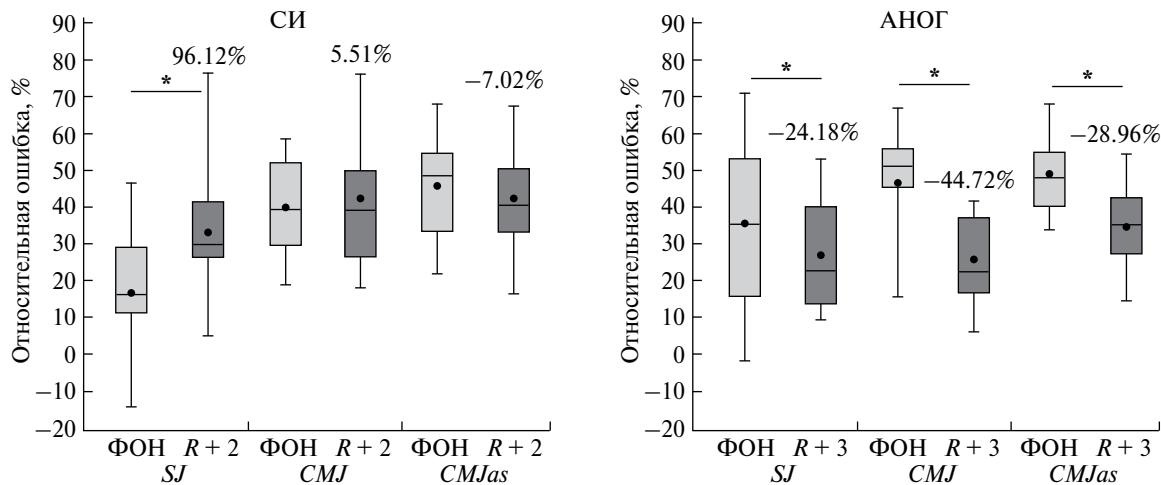


Рис. 3. Изменение относительной ошибки после экспериментального воздействия 7-суточной “сухой” иммерсии с электромиостимуляцией и 21-суточной антиортостатической гипокинезии без средств профилактики.
* – $p < 0.05$.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа относительной ошибки при выполнении прыжковых тестов в экспериментах 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и 7-суточной “сухой” иммерсии (СИ)

| Тип прыжка / Сравниваемые параметры | Фоновые исследования “СИ – АНОГ” | Последействие “СИ – АНОГ” | СИ “Фоновые исследования – R + 2” | АНОГ “Фоновые исследования – R + 3” |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| SJ | + | – | + | – |
| CMJ | – | + | – | + |
| CMJas | – | – | – | + |

Примечание: см. табл. 1.

различия были обнаружены при сравнении результатов в прыжках типа *CMJ* и *CMJas*.

После воздействия СИ величина относительной ошибки значимо увеличилась только в прыжках типа *SJ* (рис. 3). После АНОГ относительная ошибка снижалась при выполнении всех типов прыжков на достижение половины максимальной высоты прыжка.

Увеличение относительной ошибки в прыжке *SJ* в группе СИ указывает на вероятное снижение способности выполнять точные многосуставные движения, в то же время группа АНОГ показала снижение относительной ошибки во всех типах прыжков после экспериментального воздействия.

Значения относительной ошибки при проведении фоновых исследований были идентичны в обеих группах испытуемых (АНОГ и СИ) во всех типах прыжков, кроме *SJ* ($p < 0.05$). В период последействия величина ошибки значимо отличалась

между группами АНОГ и СИ в прыжках типа *CMJ* ($p < 0.05$).

Результаты сравнительного анализа двух экспериментальных групп представлены в табл. 2.

Поскольку показатель относительной ошибки рассчитывали с использованием максимальной высоты прыжка, были построены регрессионные модели взаимосвязи этих двух переменных для опровержения гипотезы о взаимной корреляции. По результатам регрессионного анализа не было выявлено взаимозависимости максимальной высоты прыжка и относительной ошибки в группе фоновых исследований СИ. Однако тестирование, выполненное на *R + 2* сутки, указывает на наличие значимой заметной взаимосвязи этих параметров в прыжках типа *SJ* ($p < 0.05$) (рис. 4). Построенная нами модель объясняет 50% взаимной изменчивости максимальной высоты прыжка и относительной ошибки.

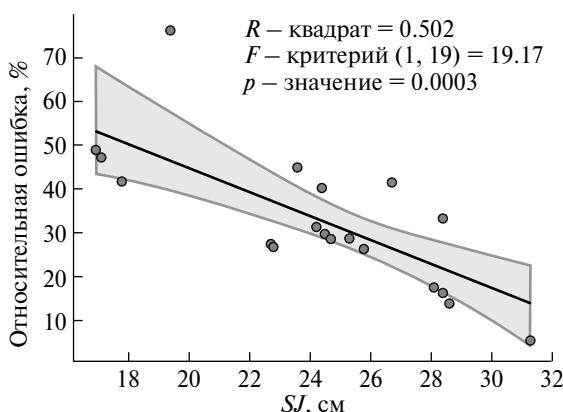


Рис. 4. Взаимосвязь максимальной высоты прыжка и относительной ошибки в прыжках типа *SJ* после “сухой” иммерсии.

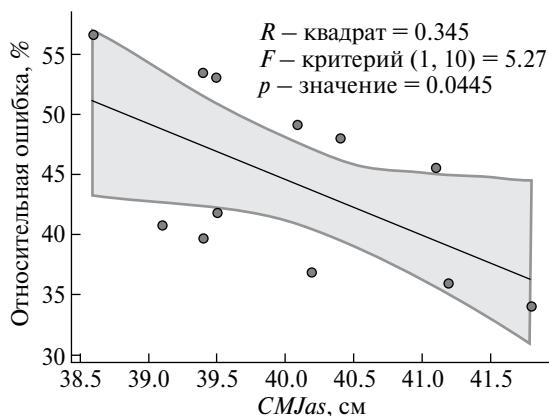


Рис. 5. Взаимосвязь максимальной высоты прыжка и относительной ошибки в прыжках типа *CMJas* до воздействия антиортостатической гипокинезии.

По результатам регрессионного анализа не было выявлено взаимозависимости максимальной высоты прыжка и относительной ошибки после воздействия АНОГ. Однако в период фоновых исследований присутствовала значимая умеренная взаимосвязь этих параметров в прыжках типа *CMJas* ($p < 0.05$) (рис. 5).

Построенная модель объясняет 34% взаимной изменчивости максимальной высоты прыжка и относительной ошибки. Таким образом, дисперсия относительной ошибки может быть объяснена в высокой степени индивидуальными особенностями испытуемых, не учтенными при построении модели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пребывание человека в условиях АНОГ привело к достоверному изменению состояния нерво-мышечного аппарата нижних конечностей.

Снижение максимальной высоты прыжка как показателя, отражающего уровень максимальной произвольной силы, свидетельствует о снижении скоростно-силовых возможностей испытуемых и развивающихся на протяжении всей АНОГ процессов атонии скелетной мускулатуры человека [3, 21]. Гипотеза о наличии линейной взаимосвязи величины относительной ошибки с показателем максимальной высоты прыжка после воздействия АНОГ опровергается результатами регрессионного анализа. По-видимому, испытуемые по субъективным ощущениям достигали заданной высоты в прыжках на точность, однако по не зависящим от максимальной высоты прыжка причинам ошибались в меньшей степени после воздействия АНОГ, чем в период фоновых исследований.

В ранее проведенном исследовании в эксперименте с СИ без применения средств профилактики было показано уменьшение точности воспроизведения мышечных усилий, развиваемых *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius* в односуставном движении, которое сопровождалось увеличением абсолютного и относительного порога мышечного усилия [21]. В исследовании с АНОГ мы наблюдали улучшение точности воспроизведения мышечных усилий, развиваемых мышцами нижних конечностей. Однако полученные результаты не противоречат выявленным ранее закономерностям, так как в нашей работе ключевое внимание былоделено точности выполнения многосуставных движений и совместной работе как мышц голени, так и мышц передней поверхности бедра, которые различаются по соотношению быстрых и медленных двигательных единиц [22].

В эксперименте с СИ, используя ЭМС в качестве меры профилактики, также наблюдали достоверное снижение максимальной высоты прыжка. В проведенных ранее исследованиях, в т.ч. работах, посвященных сравнению моделей СИ и АНОГ, было показано, что изменения со стороны сенсомоторной системы, аналогичные наблюдаемым в КП, в условиях СИ развиваются быстрее, чем в условиях АНОГ. Изменения, наблюдаемые на 3–7-е сут СИ (без применения средств профилактики) развиваются к 14–21-м сут АНОГ – 6° и позднее [4, 6].

Однако в нашем исследовании скорость снижения скоростно-силовых показателей после воздействия СИ была менее выраженной, чем после АНОГ. Данные различия, вероятнее всего, связаны как с использованием средств профилактики (ЭМС) во время СИ, так и все же с меньшей продолжительностью экспериментального воздействия, поскольку полноценного сравнения и сопоставления временных изменений сенсомоторной системы у данных моделей не производилось. Не стоит исключать и возможного влияния на результаты различий в физической подготовке

испытуемых и во времени тестирования после экспериментального воздействия: в эксперименте с АНОГ тестирование проводили на сутки позже ($R + 3$), чем в СИ ($R + 2$).

Несмотря на однонаправленные изменения показателей максимальной высоты прыжка, изменения точности выполнения многосуставных движений в эксперименте с СИ отличались от результатов, полученных после АНОГ. Так, после АНОГ наблюдалось уменьшение величины относительной ошибки при выполнении всех типов прыжков, в то время как после СИ с применением ЭМС наблюдалось увеличение данного показателя только в прыжках типа *SJ*. Хотя, ожидалось, что воздействие СИ окажет негативное влияние на точность выполнения многосуставных движений во всех типах прыжковых тестов [21, 23, 24]. Различия в полученных результатах, предположительно, можно объяснить использованием ЭМС во время СИ. Исследования сократительных свойств *m. Soleus* крыс, проведенные с одновременным использованием как высокочастотных, так и низкочастотных режимов электромиостимуляции, указывают на их возможное разнонаправленное воздействие. Если низкочастотная ЭМС приводила к увеличению работоспособности скелетной мышцы и уменьшению ее максимальной силы, то высокочастотная ЭМС приводила к обратным изменениям [25]. Помимо этого, в экспериментах с продолжительной низкочастотной электромиостимуляцией наблюдались как положительные, так и деструктивные изменения со стороны мышечных волокон как быстрого, так и медленного фенотипа. Эти изменения включали уменьшение поперечного сечения мышечных волокон и снижение максимальной произвольной силы на фоне увеличения их работоспособности и сохранения поперечной жесткости в экспериментах с гипокинезией [25, 26].

В задачах сложного управления движением мышцы-гибатели и мышцы-разгибатели различных отделов опорно-двигательного аппарата нижних конечностей работают синергетическим образом [27], и изменения со стороны как медленных, так и быстрых двигательных единиц различных мышечных групп, вероятнее всего, оказывают сочетанное воздействие на изучаемые показатели. Таким образом, совокупное воздействие СИ и выбранных режимов ЭМС могло привести к снижению точности выполнения многосуставных движений с задействованием преимущественно сил, развиваемых мышцами нижних конечностей (прыжки типа *SJ*) и практически не повлиять на точность выполнения многосуставных движений, в которых были задействованы дополнительные механизмы регуляции высоты прыжка. Этими механизмами явились энергия упругой деформации, накапливаемая в эластических структурах двигательного аппарата нижних конечностей, при выполнении

подседа в прыжках типа *CMJ* и механическая энергия, развиваемая руками, при выполнении маха в прыжках типа *CMJas*.

Для полного объяснения результатов, полученных в экспериментах с СИ с использованием ЭМС и АНОГ, требуется проведение аналогичных исследований в СИ без использования средств профилактики и в АНОГ – с использованием аналогичных режимов ЭМС, примененных в эксперименте с СИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментах с использованием различных моделей физиологических эффектов микрографии (АНОГ, СИ) наблюдается снижение максимальной высоты прыжка после экспериментального воздействия при выполнении прыжков *SJ*, *CMJ* и *CMJas*.

После воздействия 7-суточной СИ с применением высокочастотной и низкочастотной ЭМС в качестве меры профилактики наблюдали меньшее снижение максимальной высоты прыжка по сравнению с 21-суточной АНОГ без применения средств профилактики.

После АНОГ отмечали снижение величины относительной ошибки при выполнении всех видов прыжковых тестов на половину максимальной высоты прыжка по сравнению с фоновыми значениями, тогда как после СИ точность выполнения аналогичных прыжков уменьшилась только в прыжках типа *SJ* (увеличились значения относительной ошибки).

Используемые режимы ЭМС в эксперименте с СИ, предположительно, могли оказать разнонаправленное воздействие, что выражалось в ухудшении точности выполнения прыжков типа *SJ* и сохранения точности выполнения других многосуставных движений.

Финансирование работы. Эксперимент с АНОГ выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН *FMFR-2024-0033*. Работа во время эксперимента с СИ выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня “Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”.

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

биомедицинской этике ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН (Москва), эксперимент с “сухой” иммерсии – протокол № 620 от 12.07.2022 г., эксперимент с антиортостатической гипокинезией – протоколы № 599 от 06.10.2021 г. и № 621 от 08.08.2022 г.

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

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

Вклад авторов в публикацию. Г.К. Примаченко, А.В. Шпаков – идея работы, планирование и организация эксперимента, Г.К. Примаченко, А.В. Шпаков, А.В. Воронов, Н.Н. Соколов – сбор данных, написание и редактирование статьи, Г. К. Примаченко, А.В. Шпаков, А.В. Воронов – обработка данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bernstein N. The co-ordination and regulation of movements. London: Pergamon Press, 1967. 196 p.
2. Виноградова О.Л., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях // Авиакосм. и эколог. мед. 2020. Т. 54. № 6. С. 5.
3. Козловская И.Б. Гравитация и позно-тоническая двигательная система // Авиакосм. и эколог. мед. 2017. Т. 51. № 3. С. 5.
4. Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // Front. Physiol. 2023. V. 14. P. 1085545.
5. Григорьев А.И., Козловская И.Б. Годичная антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) – физиологическая модель межпланетного космического полета. М.: РАН, 2018. 288 с.
6. Pandiarajan M., Hargens A.R. Ground-based analogs for human spaceflight // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 716.
7. Богданов В.А., Гурфинкель В.С., Панфилов В.Е. Движения человека в условиях лунной гравитации // Косм. биол. и мед. 1971. Т. 5. № 2. С. 3.
8. MacLean M.K., Ferris D.P. Human muscle activity and lower limb biomechanics of overground walking at varying levels of simulated reduced gravity and gait speeds // PLoS One. 2021. V. 16. № 7. P. 253467.
9. Cowburn J., Serrancolí G., Pavei G. et al. A novel computational framework for the estimation of internal musculoskeletal loading and muscle adaptation in hypogravity // Front. Physiol. 2024. V. 15. P. 1329765.
10. Vico L., Collet P., Guignandon A. et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts // Lancet. 2000. V. 355. № 9215. P. 1607.
11. Adams G.R., Caiozzo V.J., Baldwin K.M. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95. № 6. P. 2185.
12. Capelli C., Antonutto G., Kenfack M.A. et al. Factors determining the time course of $\text{VO}_2(\text{max})$ decay during bedrest: Implications for $\text{VO}_2(\text{max})$ limitation // Eur. J. Appl. Physiol. 2006. V. 98. № 2. P. 152.
13. Ferretti G., Berg H.E., Minetti A.E. et al. Maximal instantaneous muscular power after prolonged bed rest in humans // J. Appl. Physiol. 2001. V. 90. № 2. P. 431.
14. Rittweger J., Felsenberg D., Maganaris C.N., Ferretti J.L. Vertical jump performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up // Eur. J. Appl. Physiol. 2007. V. 100. № 4. P. 427.
15. Blaber A.P., Goswami N., Bondar R.L., Kassam M.S. Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight // Stroke. 2011. V. 42. № 7. P. 1844.
16. Амирова Л.Е., Осецкий Н.Ю., Шишкин Н.В. и др. Сравнительное исследование тонуса мышц нижних конечностей при применении различных режимов электромиостимуляции в условиях 5-суточной опорной разгрузки // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 4. С. 52.
17. Пучкова А.А., Шпаков А.В., Баранов В.М. и др. Общие результаты эксперимента с 21-суточной антиортостатической гипокинезией без применения средств профилактики // Авиакосм. и эколог. мед. 2023. Т. 57. № 4. С. 31.
18. Xu J., Turner A., Comfort P. et al. A systematic review of the different calculation methods for measuring jump height during the countermovement and drop jump tests // Sports Med. 2023. V. 53. № 5. P. 1055.
19. Hara M., Shibayama A., Takeshita D. et al. A comparison of the mechanical effect of arm swing and counter movement on the lower extremities in vertical jumping // Hum. Mov. Sci. 2008. V. 27. № 4. P. 636.
20. Glatthorn J.F., Gouge S., Nussbaumer S. et al. Validity and reliability of Optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height // J. Strength Cond. Res. 2011. V. 25. № 2. P. 556.
21. Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г. Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики произвольных движений программного типа // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1985. Т. 19. № 6. С. 27.
22. Gollnick P.D., Sjödin B., Karlsson J. et al. Human soleus muscle: A comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles // Pflugers Arch. 1974. V. 348. № 3. P. 247.

23. Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г. Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики ритмической активности двигательных единиц камбаловидной мышцы // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 4. С. 627.
24. Григорьева Л.С., Козловская И.Б. Влияние 7-суточной иммерсионной гипокинезии на характеристики точностных движений // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1985. Т. 19. № 4. С. 38.
25. Шенкман Б.С., Козловская И.Б. Физиологические основы низкочастотной электростимуляции мышц, перспективного средства профилактики саркопении и гипогравитационной атрофии // Авиакосм. и эколог. мед. 2019. Т. 53. № 2. С. 21.
26. Шенкман Б.С. От медленных к быстрым. Гипогравитационная перестройка миозинового фенотипа мышечных волокон // Acta Naturae. 2016. Т. 8. № 4. С. 47.
27. Hasson C.J., Caldwell G.E., van Emmerik R.E. Changes in muscle and joint coordination in learning to direct forces // Hum. Mov. Sci. 2008. V. 27. № 4. P. 590.
10. Vico L., Collet P., Guignandon A. et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts // Lancet. 2000. V. 355. № 9215. P. 1607.
11. Adams G.R., Caiozzo V.J., Baldwin K.M. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95. № 6. P. 2185.
12. Capelli C., Antonutto G., Kenfack M.A. et al. Factors determining the time course of $\text{VO}_2(\text{max})$ decay during bedrest: Implications for $\text{VO}_2(\text{max})$ limitation // Eur. J. Appl. Physiol. 2006. V. 98. № 2. P. 152.
13. Ferretti G., Berg H.E., Minetti A.E. et al. Maximal instantaneous muscular power after prolonged bed rest in humans // J. Appl. Physiol. 2001. V. 90. № 2. P. 431.
14. Rittweger J., Felsenberg D., Maganaris C.N., Ferretti J.L. Vertical jump performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up // Eur. J. Appl. Physiol. 2007. V. 100. № 4. P. 427.
15. Blaber A.P., Goswami N., Bondar R.L., Kassam M.S. Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight // Stroke. 2011. V. 42. № 7. P. 1844.
16. Amirova L.E., Osetskiy N.Y., Shishkin N.V. et al. Comparative study of the lower limb muscle tone under the conditions of five-day support unloading coupled with different regimens of electromyostimulation // Human Physiology. 2020. V. 46. № 4. P. 391.
17. Puchkova A.A., Shpakov A.V., Baranov V.M. et al. [General results of the 21-day head-down bedrest study without the use of countermeasures] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2023. V. 57. № 4. P. 31.
18. Xu J., Turner A., Comfort P. et al. A systematic review of the different calculation methods for measuring jump height during the countermovement and drop jump tests // Sports Med. 2023. V. 53. № 5. P. 1055.
19. Hara M., Shibayama A., Takeshita D. et al. A comparison of the mechanical effect of arm swing and countermovement on the lower extremities in vertical jumping // Hum. Mov. Sci. 2008. V. 27. № 4. P. 636.
20. Glatthorn J.F., Gouge S., Nussbaumer S. et al. Validity and reliability of Optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height // J. Strength Cond. Res. 2011. V. 25. № 2. P. 556.
21. Kirenskaya A.V., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. [Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of programmed-type voluntary movements] // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. 1985. V. 19. № 6. P. 27.
22. Gollnick P.D., Sjödin B., Karlsson J. et al. Human soleus muscle: A comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles // Pflugers Arch. 1974. V. 348. № 3. P. 247.
23. Kirenskaya A.V., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of the rhythmic activity of the motor units of the soleus

REFERENCES

- Bernstein N. The co-ordination and regulation of movements. London: Pergamon Press, 1967. 196 p.
- Vinogradova O.L., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. [Gravitational factor as a base of the evolutionary adaptation of animal organisms to activities in the earth conditions] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2020. V. 54. № 6. P. 5.
- Kozlovskaya I.B. [Gravity and the tonic postural motor system] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2017. V. 51. № 3. P. 5.
- Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // Front. Physiol. 2023. V. 14. P. 1085545.
- Grigor'ev A.I., Kozlovskaya I.B. One-year antiorthostatic hypokinesia (ANOOG) – physiological model of interplanetary space flight. Moscow: RAS, 2018. P. 288.
- Pandiarajan M., Hargens A.R. Ground-based analogs for human spaceflight // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 716.
- Bogdanov V.A., Gurfindel V.S., Panfilov V.E. [Human movements under lunar gravity] // Kosm. Biol. Med. 1971. V. 5. № 2. P. 3.
- MacLean M.K., Ferris D.P. Human muscle activity and lower limb biomechanics of overground walking at varying levels of simulated reduced gravity and gait speeds // PLoS One. 2021. V. 16. № 7. P. 253467.
- Cowburn J., Serrancolí G., Pavei G. et al. A novel computational framework for the estimation of internal musculoskeletal loading and muscle adaptation in hypogravity // Front. Physiol. 2024. V. 15. P. 1329765.
10. Vico L., Collet P., Guignandon A. et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts // Lancet. 2000. V. 355. № 9215. P. 1607.
11. Adams G.R., Caiozzo V.J., Baldwin K.M. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95. № 6. P. 2185.
12. Capelli C., Antonutto G., Kenfack M.A. et al. Factors determining the time course of $\text{VO}_2(\text{max})$ decay during bedrest: Implications for $\text{VO}_2(\text{max})$ limitation // Eur. J. Appl. Physiol. 2006. V. 98. № 2. P. 152.
13. Ferretti G., Berg H.E., Minetti A.E. et al. Maximal instantaneous muscular power after prolonged bed rest in humans // J. Appl. Physiol. 2001. V. 90. № 2. P. 431.
14. Rittweger J., Felsenberg D., Maganaris C.N., Ferretti J.L. Vertical jump performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up // Eur. J. Appl. Physiol. 2007. V. 100. № 4. P. 427.
15. Blaber A.P., Goswami N., Bondar R.L., Kassam M.S. Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight // Stroke. 2011. V. 42. № 7. P. 1844.
16. Amirova L.E., Osetskiy N.Y., Shishkin N.V. et al. Comparative study of the lower limb muscle tone under the conditions of five-day support unloading coupled with different regimens of electromyostimulation // Human Physiology. 2020. V. 46. № 4. P. 391.
17. Puchkova A.A., Shpakov A.V., Baranov V.M. et al. [General results of the 21-day head-down bedrest study without the use of countermeasures] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2023. V. 57. № 4. P. 31.
18. Xu J., Turner A., Comfort P. et al. A systematic review of the different calculation methods for measuring jump height during the countermovement and drop jump tests // Sports Med. 2023. V. 53. № 5. P. 1055.
19. Hara M., Shibayama A., Takeshita D. et al. A comparison of the mechanical effect of arm swing and countermovement on the lower extremities in vertical jumping // Hum. Mov. Sci. 2008. V. 27. № 4. P. 636.
20. Glatthorn J.F., Gouge S., Nussbaumer S. et al. Validity and reliability of Optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height // J. Strength Cond. Res. 2011. V. 25. № 2. P. 556.
21. Kirenskaya A.V., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. [Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of programmed-type voluntary movements] // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. 1985. V. 19. № 6. P. 27.
22. Gollnick P.D., Sjödin B., Karlsson J. et al. Human soleus muscle: A comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles // Pflugers Arch. 1974. V. 348. № 3. P. 247.
23. Kirenskaya A.V., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of the rhythmic activity of the motor units of the soleus

- muscle // Fiziologija Cheloveka. 1986. V. 12. № 4. P. 627.
24. Grigor'eva L.S., Kozlovskaja I.B. [Effect of 7-day immersion hypokinesia on the characteristics of precise movements] // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. 1985. V. 19. № 4. P. 38.
25. Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B. [Physiological basis of the low-frequency electromyostimulation, the promising countermeasure against sarcopenia and hypogravity-induced muscle atrophy] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2019. V. 53. № 2. P. 21.
26. Shenkman B.S. From slow to fast: hypogravity-induced remodeling of muscle fiber myosin phenotype // Acta Naturae. 2016. V. 8. № 4. P. 47.
27. Hasson C.J., Caldwell G.E., van Emmerik R.E. Changes in muscle and joint coordination in learning to direct forces // Hum. Mov. Sci. 2008. V. 27. № 4. P. 590.

Jump Tests after Support Unloading of Various Durations: Maximum Height and Accuracy of Implementation

G. K. Primachenko^{a, *}, A. V. Shpakov^{a, b}, A. V. Voronov^b, N. N. Sokolov^b

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

^b*Federal Science Center of Physical Culture and Sport, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: g.k.primachenko@mail.ru*

The paper presents results of a study of changes in speed-strength factors of the musculoskeletal system of the human lower extremities and factors of accuracy in performing multi-joint movements after exposure to such models of the physiological effects of microgravity as 21-day head-down bed rest (HDBR) and 7-day dry immersion (DI) with electromyostimulation (EMS) as a preventive measure against muscle atony. Maximum jump height, as well as the accuracy and variability of the jump height to a predetermined height were studied. The results of the study showed that exposure to the microgravity models has a similar effect on the absolute speed-strength parameters of lower extremities muscles and leads to their decrease. At the same time, HDBR and DI have different effects on the accuracy of performing multi-joint movements to a predetermined height. Thus, after HDBR, the accuracy increased, and after DI it decreased or remained at the background level. The mentioned decrease in the accuracy after DI may be a consequence of the use of EMS during DI.

Keywords: maximum jump height, variability, dry immersion, head-down bed rest, body weight support, microgravity.

УДК 612.821.1:532.3

РЕАКЦИЯ НА ДВИЖУЩИЙСЯ ОБЪЕКТ У ЛИЦ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ПОСЛЕ КУРСА “СУХОЙ” ИММЕРСИИ

© 2024 г. О. Г. Третьякова, А. Ю. Мейгал*, Л. И. Герасимова-Мейгал, М. М. Буркин

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

*E-mail: meigal@petrsu.ru

Поступила в редакцию 01.08.2024 г.

После доработки 31.08.2024 г.

Принята к публикации 10.09.2024 г.

В данной статье исследовано влияние курса наземной микрогравитации, смоделированного при помощи семи 45-минутных сеансов “сухой” иммерсии (СИ), у лиц с болезнью Паркинсона (БП) ($n = 10$) на выполнение задания “реакция на движущийся объект” (РДО). Оценена пропорция точных перехватов цели, запаздывания и опережения перехвата и среднее время запаздывания и опережения перехвата. Установлено, что в отличие от реакции выбора и реакции различения курс СИ не оказал влияния на точность перехвата объекта (точный перехват варьировал от 50% до курса СИ до 54% спустя 2 нед. после него, $p > 0.05$, критерий Фридмана), соотношение запаздываний и опережений перехвата цели и среднее время опережения и запаздывания реакции ($p > 0.05$, критерий Фридмана). Возможным объяснением такого результата может быть строгий клинический отбор лиц с БП в исследование с СИ, их лучшее клиническое состояние по сравнению с модельной группой испытуемых с БП, недостаточная сложность самого задания РДО и сохранность реактивности на динамические стимулы у лиц с БП.

Ключевые слова: реакция на движущийся объект, микрогравитация, болезнь Паркинсона, “сухая” иммерсия.

DOI: 10.31857/S0131164624060041 **EDN:** AGHUNY

Для болезни Паркинсона (БП), помимо таких типичных симптомов, как трепет покоя, мышечная ригидность, бради- и акинезия, нарушение позы, походки и функции автономной нервной системы [1], характерно увеличенное время реакции на стимулы [2], общее замедление мышления (“брадифрения”), нарушение восприятия времени [3] и зрительно-моторной интеграции [4]. В частности, при БП замедлена простая зрительно-моторная реакция и реакция выбора [5, 6]. Эти, малозаметные на первый взгляд, нарушения важны в повседневной жизни человека с БП, например, когда требуется вовремя начать или закончить движение при включении сигнала светофора, или когда водителю требуется остановить транспортное средство [7]. В повседневной жизни и спорте человеку требуется взаимодействовать с множеством объектов, которые надо перехватывать, или, наоборот, избегать столкновения с ними [8, 9]. Движения совершаются в течение заданного времени, с определенной скоростью и в нужной последовательности, что требует четкого оперирования понятием “время”. При БП оперирование временем нарушено в сверхкоротком (<500 мс) диапазоне,

тогда как в диапазоне 1–2 с оно уже не отличается от лиц без БП [10].

В некоторых двигательных задачах требуется реагировать на движущийся, динамичный объект [8, 9]. Эти задачи требуют оценки скорости и, соответственно, интеграции категории “времени” в организацию реакции на стимул. Так, в задании “перехват движущейся цели” (“*manual interception of moving target*”, или «реакция на движущийся объект», РДО) требуется реагировать (нажать кнопку на пульте) в тот момент, когда движущаяся на экране цель совпадает с точкой перехвата [11]. Таким образом, в РДО нужна не только быстрая реакция, но и мониторинг взаимного расположения и сближения объектов на экране. Тесты типа РДО информативны, так как оценивают не только зрительно-моторную, но и пространственно-временную интеграцию [12, 13]. Тест РДО похож на простую зрительно-моторную реакцию, поскольку стимул в РДО не предполагает выбора стимула. Также РДО имеет некоторое сходство с “реакцией различения” (“парадигма Go/NoGo”), поскольку в ней требуется сдерживать реакцию до “самого последнего момента”, чтобы максимально точно перехватить цель [12]. Для этого нужна правильная

оценка “времени до контакта” (“*time-to-contact*”), которое включает время на: 1) идентификацию движущейся цели и зоны перехвата, 2) доведение моторной команды по проводящим путям мозга к мышцам и 3) сокращение самой мышцы [13]. Тесты РДО позволяют судить о соотношении возбуждения и торможения в ЦНС по пропорции “опережающих” и “запаздывающих” перехватов цели, что особенно важно при БП с характерной для нее брадикинезией и брадифренсией.

Перехват движущейся цели является жизненно важным навыком [8, 9, 14], особенно при двигательных нарушениях. При выполнении теста типа РДО, например, реагировании движением глаз на движущийся или стационарный объект, больные с БП допускают в среднем в 2.5 раза больше ошибок при перехвате цели, чем здоровые испытуемые, а сама реакция является “гипометрической”, т. е. имеет меньшую амплитуду и происходит раньше, чем требуется для перехвата цели [8]. Больные с БП лучше выполняют реактивные (реагирование на движущуюся цель), чем проактивные (т. е. по собственной воле) задания [15]. Также лица с БП точнее реагируют на динамические, а не стационарные стимулы [9], и хуже – на когнитивно более сложные стимулы, требующие запоминания траектории [16] или предсказания появления стимула [17]. Также, в силу феномена *kinesia paradoxica*, больные с БП могут хорошо выполнять выбранные сложные движения, особенно в экстренных обстоятельствах [8, 18]. В целом зрительно-моторные и глазодвигательные реакции играют все большую роль в диагностике БП [13].

Существенную роль в перехвате реальной движущейся цели играет восприятие гравитации, так как траектория баллистического объекта несет информацию об ускорении свободного падения [19]. В условиях микрогравитации, например во время параболического полета, скорость реакции уменьшается [20], а в условиях космического полета время реакции, напротив, увеличивается, вероятно, за счет ускорения “внутреннего отсчета времени”, нарушения памяти и внимания [21]. У лиц с БП после курса наземной модели микрогравитации в виде “сухой” иммерсии (СИ) время простой зрительно-моторной реакции не изменилось, но время

в более когнитивно-нагруженных заданиях – реакции выбора и реакции различения, уменьшилось [22]. Имеются данные о влиянии 6-дневной “сухой” иммерсии на движения глаз [23].

На основании изложенных данных можно предположить, что условия “сухой” иммерсии у лиц с БП могут модифицировать реакцию перехвата типа РДО, однако направление этой модификации трудно предсказать. Так, тест РДО не является когнитивно нагруженным, поскольку не требует участия памяти или выбора и различия стимула и, соответственно, может не измениться в условиях “сухой” иммерсии, как и простая зрительно-моторная реакция. Также у лиц с БП не нарушена окуло-моторная реактивность именно на динамический объект. С другой стороны, у лиц с БП после курса СИ значительно уменьшается уровень депрессии и степени мышечной ригидности [24], что может положительно повлиять на исполнение теста РДО за счет роста мотивации и скорости сокращения мышцы при реагировании на стимул.

Основной целью настоящей работы было изучение параметров РДО у лиц с БП после курса наземной модели микрогравитации в виде СИ (*Исследование 2*). Для понимания возможного вклада фактора возраста и заболевания в результаты теста РДО была проанализирована база данных, собранная нами в 2008–2014 гг., которая включает здоровых молодых испытуемых, лиц пожилого и старческого возраста и лиц с БП (База данных RU № 2021620294) (*Исследование 1*).

МЕТОДИКА

Исследование 1. Проводили анализ РДО испытуемых молодого возраста (МЗ, 18–21 год, $n = 22$, 10 женщин, 12 мужчин), лиц пожилого и старческого возраста (ПС 48–78 лет, $n = 24$, 15 женщин, 9 мужчин) и лиц с БП (45–89 лет, $n = 25$, 18 женщин, 7 мужчин) из базы данных RU № 2021620294. Усредненные данные по этим группам представлены в табл. 1. Испытуемые группы с БП и ПС были сходны по возрасту, росту, весу и индексу массы тела (ИМТ). Таким образом, в *исследовании 1* комбинируются два признака – возраст и наличие болезни. Группа ПС имеет общий признак (возраст)

Таблица 1. Антропометрическая и клиническая характеристика групп испытуемых в исследовании 1

| Группа | Возраст (годы) | Рост (см) | Вес (кг) | ИМТ | UPDRS-III (баллы) | Длительность (годы) | LEDD (мг) |
|--------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|---------------------|---------------|
| МЗ | 18.5 ± 0.9 | 172.1 ± 7.8 | 61.6 ± 9.8 | 21.7 ± 2.3 | – | – | – |
| ПС | 62.7 ± 7.5 | 164.2 ± 8.2 | 71.3 ± 9.8 | 26.5 ± 3.5 | – | – | – |
| БП | 65 ± 11.8 | 162.5 ± 7.9 | 69.6 ± 11.1 | 26.4 ± 4.0 | 32.1 ± 12.0 | 8.3 ± 8.3 | 343 ± 127 |

Примечание: МЗ – молодой возраст, ПС – лица пожилого и старческого возраста, БП – болезнь Паркинсона. LEDD – суточная эквивалентная доза леводопы.

с группой БП, а с группой МЗ – общий признак отсутствия болезни.

Исследование 2. В настоящем исследовании участвовали те же испытуемые с БП ($n = 10$, 2 женщины, 8 мужчин), что и в работе по изучению зрительно-моторных реакций во время курса СИ [22]. Пять испытуемых, которые не подвергались действию “сухой” иммерсии и сформировали контрольную группу, также участвовали в исследовании [22]. Средняя продолжительность заболевания лиц с БП составила 4.4 ± 1.8 года, количество баллов по шкале UPDRS-III (двигательная часть) – 23.4 ± 7.5 , стадия по Хёну и Яру 2.0 ± 0.8 , суточная эквивалентная доза леводопы (LEDD) – 439 ± 284 мг [25]. Подробные клинико-антропометрические сведения о группе исследования и контрольной группе, критерии включения и невключения в исследование представлены в работе A. Y. Meigal et al. [22].

Реакция на движущийся объект (РДО). Оценку РДО проводили при помощи прибора “НС-Психотест” (ООО “Нейрософт”, Россия). Испытуемый сидел прямо перед экраном компьютера, на котором был представлен круг серого цвета (диаметр 90 мм, окружность 283 мм). Фон экрана был белого цвета. При запуске тестирования в круге появлялась заливка в виде сектора красного цвета (динамический объект), который с угловой скоростью 180° C^{-1} (пол-оборота в секунду, или 141.5 мм/с) нарастал в направлении “по часовой стрелке” в сторону зеленого радиуса (стационарный объект). 1° угловой скорости соответствовал времени 5.55 мс и длине окружности 0.79 мм. Испытуемый должен был остановить фронт красного сектора нажатием кнопки ручного пульта максимально близко к зеленому радиусу (рис. 1). После реакции (нажатия

кнопки), зеленый радиус возникал в новом случайному месте “циферблата”, а фронт красного сектора сразу начинал нарастать от места предыдущей остановки. Предъявляли 30 положений зеленого радиуса в течение 40 с. Время на реагирование в силу случайного расположения цели (радиуса) было разным. Точным перехватом цели считалась остановка красного сектора в зоне 3.5° в обе стороны от зеленого радиуса. Остановка ранее чем за 3.5° до радиуса (ранее чем -19.4 мс) считалась “опережением”, а после 3.5° за радиусом (позже 19.4 мс) – “запаздыванием”. Учитывали процент точных попаданий, опережений и запаздываний. Также оценивали среднее время опережений и запаздываний (частное суммарного времени опережений или запаздываний и их количества). Нажатие кнопки на пульте испытуемые осуществляли доминирующей рукой, большим или указательным пальцем, в положении сидя. Пульт управления испытуемые держали обеими руками на коленях или на столе перед экраном. Расстояние от экрана до лица испытуемого составило примерно 60 см. Испытуемому предоставляли две попытки, из которых для анализа выбирали лучшую, т. е. с большим процентом точного перехвата.

Сеанс и курс “сухой” иммерсии. Моделирование невесомости осуществляли при помощи условий СИ, создаваемых медицинским аппаратом искусственной невесомости МЕДСИМ (ООО “Центр авиакосмической медицины и технологий”, ГНЦ РФ “Институт медико-биологических проблем” РАН, г. Москва). Подробное описание сеанса и курса СИ представлено в работе [22]. Время сеанса СИ составляло 45 мин. Курс СИ состоял из 7 отдельных сеансов в течение 25–30 дней (период между сеансами 2 дня), а общее время СИ за курс составило 315 мин (5 ч 15 мин). Исследование РДО проводили в четырех точках: до (за 2–3 дня) и сразу после курса СИ (на следующий день), а также через две недели и два месяца после курса. Испытуемые из контрольной группы проходили тестирование РДО в тех же точках исследования, но без применения СИ. Критерии включения и невключения в исследование с применением СИ представлены в работе [22].

Статистика. В исследовании 1 при помощи критерия Крускала–Уоллеса оценивали различие между группами. В исследовании 2 при помощи критерия Фридмана (с *post hoc* критерием Ньюмана–Кейлса) оценивали влияние курса СИ на параметры РДО. Сравнение реакции опережения и запаздывания в обоих исследованиях осуществляли при помощи критерия Уилкоксона. Использовали статистический пакет SPSS Statistics 21 (SPSS, IBM Company, США).

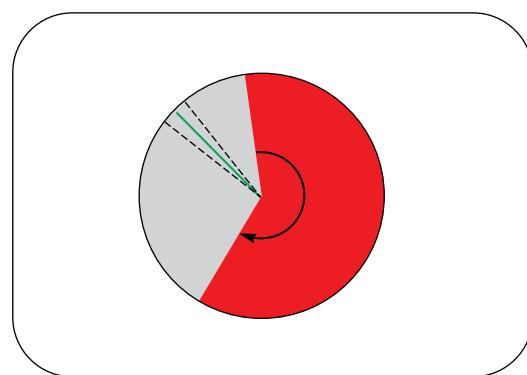


Рис. 1. Схема теста “реакция на движущийся объект”.

Показан красный (на реальном экране компьютера) сектор в круге, нарастающий по часовой стрелке в сторону цели (сплошная линия от центра круга) на сером фоне. Пунктирные радиусы обозначают пределы точного перехвата цели (от -3.5° до 3.5°).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании 1 для группы МЗ было характерно наибольшее количество точных исполнений (до 70%) и, соответственно, 30% запаздываний и опережений с преобладанием опережений (табл. 2). Соответственно, среднее время реакции в группе МЗ было немного меньше нуля. Для группы ПС была характерна более низкая доля точных попаданий (примерно 45%) и одинаковая доля опережений и запаздываний. У больных с БП доля точных попаданий была низкой (примерно 25% при одинаковой доле опережений и запаздываний) (табл. 2). Среднее время реакций с опережением и запаздыванием было наименьшим в группе МЗ, и оно значимо отличалось от группы БП. Время опережения и запаздывания в группе ПС занимало среднее положение между МЗ и БП. Статистически значимое различие между средним временем опережения и запаздывания было характерно только для группы МЗ (табл. 2).

В исследовании 2 лица с БП продемонстрировали более точное исполнение задания на РДО по сравнению с исследованием 1, так как точный перехват составлял до 50%. До и сразу после курса СИ среднее число баллов по шкале UPDRS-III составило 23.3 ± 2.4 и 23.1 ± 2.3 , а спустя две недели после курса СИ – 21.8 ± 2.4 ($p > 0.05$).

Статистически значимого изменения процента точных исполнений, опережения и запаздывания перехвата цели после прохождения курса СИ не обнаружено (табл. 3), хотя прослеживается незначимая тенденция к увеличению доли точных перехватов (в среднем на 5%) в точке “2 недели после курса СИ”. Вместе с тем при рассмотрении индивидуальных результатов у 6 из 10 испытуемых точность перехвата цели в тесте РДО увеличилась. В контрольной группе не обнаружено значимых изменений параметров РДО, хотя в ней также имеется тенденция к увеличению доли точных перехватов (табл. 4). Среднее время опережения и запаздывания в контрольной группе также не изменилось.

Таблица 2. Распределение реакций на движущийся объект (РДО) в исследуемых группах

| Параметр РДО | МЗ | ПС | БП | <i>p</i> |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| Точный перехват, % | $70.6 \pm 15.7^{***}$ | $46.3 \pm 13.8^{***}$ | 24.8 ± 12.5 | 0.001 |
| Опережение, % | $18.5 \pm 14.4^{***}$ | 27.2 ± 14.7 | 36.8 ± 19.5 | 0.001 |
| Запаздывание, % | $10.9 \pm 6.4^{***, \#}$ | 26.7 ± 12.8 | 37.1 ± 19.7 | 0.001 |
| Среднее время реакции, мс | -3.9 ± 24.7 | -22.1 ± 50.8 | -33.6 ± 91.0 | 0.135 |
| Среднее время опережения, мс | $-146.2 \pm 153^*$ | -185.7 ± 166 | -275.9 ± 137.5 | 0.001 |
| Среднее время запаздывания, мс | $96.0 \pm 105.58^{**}$ | $114.8 \pm 69.7^*$ | 232.5 ± 171.9 | 0.001 |

Примечание: различие между группами рассчитано по критерию Крускала–Уоллеса, отличие от группы БП при парных сравнениях: * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$; различие между “опережением” и “запаздыванием” по критерию Уилкоксона: # – $p < 0.05$. Остальные обозначения см. табл. 1.

Таблица 3. Распределение реакций на движущийся объект (РДО) в группе с болезнью Паркинсона (БП) при воздействии “сухой” иммерсии (СИ)

| Параметр РДО | До курса СИ | После курса СИ | 2 нед. после курса СИ | <i>p</i> |
|--------------------------------|------------------|------------------|-----------------------|----------|
| Точный перехват, % | 50.6 ± 9.3 | 53.3 ± 9.2 | 53.7 ± 10.0 | 0.469 |
| Опережение, % | 30.6 ± 13.5 | 30.4 ± 12.3 | 29.7 ± 9.2 | 0.704 |
| Запаздывание, % | 18.2 ± 13.5 | 16.4 ± 9.2 | $16.8 \pm 8.4^{\#}$ | 0.768 |
| Среднее время реакции, мс | 13.8 ± 10.7 | 9.1 ± 22.6 | 14.1 ± 38.2 | >0.5 |
| Среднее время опережения, мс | -228.5 ± 337 | -211.8 ± 257 | -213.1 ± 174.5 | >0.5 |
| Среднее время запаздывания, мс | 103.2 ± 45.0 | 98.3 ± 36.1 | 97.9 ± 36.1 | >0.5 |

Примечание: различие между точками исследования рассчитано по критерию Фридмана. Поскольку не все испытуемые с БП пришли на контрольное обследование в точке “2 мес. после курса СИ”, эта точка была исключена из анализа. Различие между “опережением” и “запаздыванием” по критерию Уилкоксона: – $p < 0.05$.

Таблица 4. Распределение реакций на движущийся объект (РДО) в контрольной группе с болезнью Паркинсона (БП)

| Параметр РДО | До курса СИ | После курса СИ | 2 нед. после курса СИ | 2 мес. после курса СИ | <i>p</i> |
|--------------------------------|--------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Точный перехват, % | 50.8 ± 4.3 | 52.8 ± 4.4 | 54.6 ± 13.1 | 57.2 ± 12.6 | 0.212 |
| Опережения, % | 16.6 ± 9.4 | 22.8 ± 13.2 | 21.4 ± 7.7 | 20.0 ± 11.2 | 0.371 |
| Запаздывания, % | 32.6 ± 7.9 | 24.8 ± 11.0 | 24.0 ± 13.8 | 22.8 ± 15.3 | 0.146 |
| Среднее время реакции, мс | 6.1 ± 35.7 | –11.4 ± 48.8 | –23.5 ± 44.3 | –25.1 ± 46.3 | > 0.5 |
| Среднее время опережения, мс | –186.4 ± 165 | –150.3 ± 98 | –221.8 ± 140.5 | –261.1 ± 160 | > 0.5 |
| Среднее время запаздывания, мс | 96.6 ± 23.2 | 95.7 ± 44.7 | 86.1 ± 12.1 | 75 ± 7.8 | 0.077 |

Примечание: различие между точками исследования рассчитано по критерию Фридмана.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно исходной научной гипотезе, курс из семи 45-минутных сеансов СИ у лиц с БП мог в равной степени привести к увеличению точности исполнения теста РДО у лиц с БП или не повлиять на нее. Полученный результат позволяет утверждать, что курс из семи 45-минутных сеансов СИ не повлиял на точность перехвата цели в тесте РДО. Можно предположить несколько причин такого результата.

Во-первых, у испытуемых с БП, прошедших курс СИ (*исследование 2*), исходно была высокая доля точных перехватов (примерно 50%), что в целом ближе к группе пожилых испытуемых без БП (примерно 46%), чем для группы БП (24%) из *исследования 1*. Возможно, доля точных перехватов у лиц с БП после курса СИ просто не могла увеличиться выше средневозрастных значений, так как уже находилась в пределах нормальных значений для этого возраста. В *исследовании 1* (без СИ) в группу БП вошло много пациентов в более тяжелом состоянии, чем в *исследовании 2* (с курсом СИ). Среднее число баллов UPDRS-III в *исследовании 1* составило примерно 32, а в *исследовании 2* – 24 балла. Такое различие связано с более строгим отбором испытуемых в *исследование 2* (с курсом СИ) и большим количеством критерии невключения. В пользу этого аргумента говорит и то, что ранее наибольший эффект курса СИ на зрительно-моторные реакции был отмечен у тех лиц с БП, у которых исходно были наихудшие показатели исполнения реакции выбора и реакции различения [22]. В целом это, безусловно, является серьезным ограничительным фактором настоящего исследования, так как лица с более тяжелым течением БП, у которых эффект СИ мог проявиться наиболее сильно, не могли быть включены в исследование.

Во-вторых, тест РДО во многом напоминает простую зрительно-моторную реакцию, которая

является препрограммированной по своей нейрофизиологической организации и когнитивно не нагруженной, так как требует простой детекции сигнала и реагирования на него, а не оценки качества сигнала (выбора между сигналами, различения нескольких разных сигналов, или включения механизмов памяти). В нашем исследовании [22] время простой зрительно-моторной реакции у лиц с БП после курса СИ не изменялось, в отличие от таких когнитивно-нагруженных заданий, как реакция выбора или тест на помехоустойчивость, которые статистически значимо улучшались после курса СИ.

В-третьих, сравнивая результаты группы исследования и контрольной группы, можно заметить, что во второй группе наблюдается постепенное улучшение исполнения теста РДО со временем, что указывает на высокую вероятность обучения испытуемых с каждым новым действием [26].

В-четвертых, известно, что заместительная дофаминергическая терапия практически не влияет на глазодвигательные функции, в отличие от тромора или мышечной ригидности [9, 27]. Аналогично, такая эффективная медицинская процедура, как глубокая магнитная стимуляция мозга, не проявляет действия на глазодвигательные реакции у лиц с БП [28]. Возможно, примененный курс СИ был недостаточно сильным (частым, длительным) для оказания эффекта на такой устойчивый к антипаркинсонической терапии тест, как РДО. С другой стороны, увеличение числа или длительности сеансов СИ именно у лиц с БП невозможно по медицинским показаниям, так как СИ может оказать неблагоприятное влияние на другие системы организма, например сердечно-сосудистую систему [29, 30].

На полученный результат могло повлиять то, что глазодвигательные реакции на динамический (движущийся) стимул у лиц с БП в целом сохранны, в

отличие от реакции на стационарный (неподвижный) стимул, во время которого лица с БП совершают в 2 раза больше ошибок, чем здоровые испытуемые [8, 9]. Поскольку тест РДО предъявляет динамический стимул, влияние СИ на РДО могло не проявить себя.

Одним из заметных отличий лиц с БП от группы здоровых испытуемых стало большее среднее время опережения и запаздывания во время РДО. Это означает то, что при неточном перехвате цели время РДО у лиц с БП сильно отклонялось от места точного перехвата. В то же время у здоровых молодых и пожилых испытуемых даже неточные перехваты находились близко к области точного перехвата движущейся цели. Большая доля реакции “опережения” и ее большое среднее время, которые оказались характерны для больных БП в исследовании 2, могут быть связаны с тем, что больные, осознавая свою замедленность, реагируют раньше, чем здоровые испытуемые, что говорит о сохраняющейся способности к адаптивному поведению [8]. Также для больных с БП характерна импульсивность принятия решения, способствующая опережающей реакции [31]. Вероятно, в сумме эти две особенности перевешивают замедленность движения и принятия решения, ведущую к реакции “запаздывания”. Что касается большого среднего времени “запаздывания” у лиц с БП, можно предположить, что в ней присутствует элемент “свободного”, т. е. не связанного со стимулом, нажатия кнопки в силу необходимости реагировать на стимул, даже если он уже пропущен.

Вместе с тем, следует отметить индивидуальный характер реакции испытуемых с БП на курс СИ. Так, у 6 испытуемых из 10 процент точных перехватов все же был увеличен сразу после курса СИ и спустя две недели после курса. У остальных испытуемых с БП точность перехвата не изменилась или снизилась на несколько процентов. Однако малое число наблюдений не позволяет провести серьезный анализ влияния тяжести заболевания или отдельных симптомов на результат.

Возможным продолжением настоящей работы может быть изучение РДО во время однократного сеанса СИ или сразу после него, по аналогии с исследованием зрительно-моторных реакций во время параболического полета [20], а также применение более когнитивно нагруженных вариантов РДО, таких как, например, “предиктивный двигательный тест” (ПДТ) (*predictive motion task, PMT*). В ПДТ требуется нажать кнопку в тот момент, когда два движущихся в поле зрения объекта столкнутся в закрытой для наблюдения в области [32], т. е. требуется предсказать коллизию объектов “вслепую” на основе экстраполяции их скорости. В тестах типа ПДТ в большей степени задействованы память и оценка времени, так как испытуемый должен создать модель движения объектов и

максимально правильно предсказать их столкновение. ПДТ является, таким образом, более сложным тестом по сравнению с РДО. Также в настоящем исследовании скорость движения объекта к точке перехвата была небольшой ($180^{\circ}/\text{с}$). В будущих исследованиях для выявления эффекта курса СИ на РДО можно применить большую скорость нарастания фронта сектора, так как эффективность перехвата в РДО существенно зависит от скорости движения объекта [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у лиц с БП курс наземной микрогравитации, с моделированный при помощи семи 45-минутных сеансов СИ, не оказал статистически значимого влияния на точность перехвата цели, частоту и время запаздывания и опережения реакции во время теста РДО. Возможным объяснением такого результата могут быть: 1) строгий клинический отбор лиц с БП в исследование с применением СИ и, соответственно, их более хорошее неврологическое состояние по сравнению с модельной группой испытуемых с БП, 2) недостаточная сложность самого задания РДО и 3) сохранность реактивности на динамические стимулы у лиц с БП по сравнению со стационарными стимулами, 4) устойчивость реакций типа РДО к антипаркинсонической терапии.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 0752-2020-0007).

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 – объединенным Этическим комитетом Петрозаводского государственного университета (Петрозаводск) и МЗ Республики Карелия (Петрозаводск), протокол № 31 от 18.12.2014 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-испытуемым, которые согласились участвовать в исследовании.

Вклад авторов в публикацию. О.Г. Третьякова – проведение исследований, извлечение первичных данных, подготовка рукописи. А.Ю. Мейгал – создание концепции, руководство исследованиями, планирование и проведение исследований,

статистический анализ, подготовка рукописи. Л.И. Герасимова-Мейгал – планирование и проведение исследований, статистический анализ, подготовка рукописи, подготовка рисунка. М.М. Буркин – неврологическое и психологическое обследование испытуемых, определение соответствия критериям включения и невключения, обсуждение результатов, подготовка рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rodriguez-Oroz M.C., Jahanshahi M., Krack P. et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: Features and pathophysiological mechanisms // Lancet Neurol. 2009. V. 8. № 12. P. 1128.
2. Yabe Y., Goodale M.A., MacDonald P.A. Investigating the perceived timing of sensory events triggering actions in patients with Parkinson's disease and the effects of dopaminergic therapy // Cortex. 2019. V. 115. P. 309.
3. Vlagsma T.T., Koerts J., Tucha O. et al. Mental slowness in patients with Parkinson's disease: Associations with cognitive functions? // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2016. V. 38. № 8. P. 844.
4. de Dieuleveult A.L., Siemonsma P.C., van Erp J.B., Brouwer A.M. Effects of aging in multisensory integration: A systematic review // Front. Aging Neurosci. 2017. V. 9. P. 80.
5. Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W. et al. Factors influencing the latency of simple reaction time // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 131.
6. Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W. et al. Age-related slowing of response selection and production in a visual choice reaction time task // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 193.
7. Block R.A., Gruber R.P. Time perception, attention, and memory: a selective review // Acta. Psychol. 2014. V. 149. P. 129.
8. Arthur T., Vine S., Wilson M., Harris D. The role of prediction and visual tracking strategies during manual interception: An exploration of individual differences // J. Vis. 2024. V. 24. № 6. P. 4.
9. Fooken J., Patel P., Jones C.B. et al. Preservation of eye movements in Parkinson's disease is stimulus- and task-specific // J. Neurosci. 2022. V. 42. № 3. P. 487.
10. Jones C.R., Jahanshahi M. Motor and perceptual timing in Parkinson's disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. V. 829. P. 265.
11. Merchant H., Zarco W., Prado L., Pérez O. Behavioral and neurophysiological aspects of target interception // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. V. 629. P. 201.
12. Lungu O.V., Bares M., Liu T. et al. Trial-to-trial adaptation: parsing out the roles of cerebellum and BG in predictive motor timing // J. Cogn. Neurosci. 2016. V. 28. № 7. P. 920.
13. Tresilian J.R. The accuracy of interceptive action in time and space // Exerc. Sport Sci. Rev. 2004. V. 32. № 4. P. 167.
14. Li Y., Wang Y., Cui H. Eye-hand coordination during flexible manual interception of an abruptly appearing, moving target // J. Neurophysiol. 2018. V. 119. № 1. P. 221.
15. Majsak M.J., Kaminski T., Gentile A.M., Flanagan J.R. The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions // Brain. 1998. V. 121. Pt. 4. P. 755.
16. Fukushima K., Ito N., Barnes G.R. et al. Impaired smooth pursuit in Parkinson's disease: normal cue information memory, but dysfunction of extraretinal mechanisms for pursuit preparation and execution // Physiol. Rep. 2015. V. 3. № 3. P. e12361.
17. Fukushima K., Fukushima J., Barnes G.R. Clinical application of eye movement tasks as an aid to understanding Parkinson's disease pathophysiology // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. № 5. P. 1309.
18. Melo-Thomas L., Schwarting R.K.W. Paradoxical kinesia may no longer be a paradox waiting for 100 years to be unraveled // Rev. Neurosci. 2023. V. 34. № 7. P. 775.
19. Zago M., Lacquaniti F. Visual perception and interception of falling objects: a review of evidence for an internal model of gravity // J. Neural. Eng. 2005. V. 2. № 3. P. S198.
20. Wollseiffen P., Klein T., Vogt T. et al. Neurocognitive performance is enhanced during short periods of microgravity – Part 2 // Physiol. Behav. 2019. V. 207. P. 48.
21. Kuldavletova O., Navarro Morales D.C., Quarck G. et al. Spaceflight alters reaction time and duration judgment of astronauts // Front. Physiol. 2023. V. 14. P. 1141078.
22. Meigal A.Y., Tretjakova O.G., Gerasimova-Meigal L.I., Sayenko I.V. Program of seven 45-min dry immersion sessions improves choice reaction time in Parkinson's disease // Front. Physiol. 2021. V. 11. P. 621198.
23. Tomilovskaya E.S., Kirenskaya A.V., Novototski-Vlasov V.Y., Kozlovskaya I.B. Event-related EEG changes preceding saccadic eye movements before and after dry immersion // J. Gravit. Physiol. 2004. V. 11. № 2. P. P33.
24. Meigal A.Y., Gerasimova-Meigal L.I., Saenko I.V., Subbotina N.S. "Dry Immersion" as a novel physical therapeutic intervention for rehabilitation of Parkinson's disease patients: A feasibility study // Phys. Med. Rehabil. Kuror. 2018. V. 28. № 5. P. 275.
25. Schade S., Mollenhauer B., Trenkwalder C. Levodopa equivalent dose conversion factors: an updated proposal including opicapone and safinamide // Mov. Disord. Clin. Pract. 2020. V. 7. № 3. P. 343.

26. Бабанов Н.Д., Бирюкова Е.А., Джелдубаева Э.Р. и др. Динамика параметров малоамплитудных движений рук при повторяющейся двигательно-когнитивной задаче // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106. № 11. С. 1370.
27. Waldthaler J., Stock L., Student J. et al. Antisaccades in Parkinson's disease: A meta-analysis // Neuropsychol. Rev. 2021. V. 31. № 4. P. 628.
28. Shaikh A.G., Antoniades C., Fitzgerald J., Ghasia F.F. Effects of deep brain stimulation on eye movements and vestibular function // Front. Neurol. 2018. V. 9. P. 444.
29. Gerasimova-Meigal L., Meigal A., Sireneva N., Saenko I. Autonomic function in Parkinson's disease subjects across repeated short-term dry immersion: evidence from linear and non-linear HRV parameters // Front. Physiol. 2021. V. 12. P. 712365.
30. Amirova L., Navasiolava N., Rukavishnikov I. et al. Cardiovascular system under simulated weightlessness: Head-down bed rest vs. dry immersion // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 395.
31. Corvol J.C., Artaud F., Cormier-Dequaire F. et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease // Neurology. 2018. V. 91. № 3. P. e189.
32. Zheng R., Maraj B.K.V. The effect of concurrent hand movement on estimated time to contact in a prediction motion task // Exp. Brain Res. 2018. V. 236. № 7. P. 1953.
33. Dubrowski A., Lam J., Carnahan H. Target velocity effects on manual interception kinematics // Acta Psychol. (Amst). 2000. V. 104. № 1. P. 103.
- visual choice reaction time task // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 193.
7. Block R.A., Gruber R.P. Time perception, attention, and memory: a selective review // Acta. Psychol. 2014. V. 149. P. 129.
8. Arthur T., Vine S., Wilson M., Harris D. The role of prediction and visual tracking strategies during manual interception: An exploration of individual differences // J. Vis. 2024. V. 24. № 6. P. 4.
9. Fooken J., Patel P., Jones C.B. et al. Preservation of eye movements in Parkinson's disease is stimulus- and task-specific // J. Neurosci. 2022. V. 42. № 3. P. 487.
10. Jones C.R., Jahanshahi M. Motor and perceptual timing in Parkinson's disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. V. 829. P. 265.
11. Merchant H., Zarco W., Prado L., Pérez O. Behavioral and neurophysiological aspects of target interception // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. V. 629. P. 201.
12. Lungu O.V., Bares M., Liu T. et al. Trial-to-trial adaptation: parsing out the roles of cerebellum and BG in predictive motor timing // J. Cogn. Neurosci. 2016. V. 28. № 7. P. 920.
13. Tresilian J.R. The accuracy of interceptive action in time and space // Exerc. Sport Sci. Rev. 2004. V. 32. № 4. P. 167.
14. Li Y., Wang Y., Cui H. Eye-hand coordination during flexible manual interception of an abruptly appearing, moving target // J. Neurophysiol. 2018. V. 119. № 1. P. 221.
15. Majsak M.J., Kaminski T., Gentile A.M., Flanagan J.R. The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions // Brain. 1998. V. 121. Pt. 4. P. 755.
16. Fukushima K., Ito N., Barnes G.R. et al. Impaired smooth pursuit in Parkinson's disease: normal cue information memory, but dysfunction of extraretinal mechanisms for pursuit preparation and execution // Physiol. Rep. 2015. V. 3. № 3. P. e12361.
17. Fukushima K., Fukushima J., Barnes G.R. Clinical application of eye movement tasks as an aid to understanding Parkinson's disease pathophysiology // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. № 5. P. 1309.
18. Melo-Thomas L., Schwarting R.K.W. Paradoxical kinesia may no longer be a paradox waiting for 100 years to be unraveled // Rev. Neurosci. 2023. V. 34. № 7. P. 775.
19. Zago M., Lacquaniti F. Visual perception and interception of falling objects: A review of evidence for an internal model of gravity // J. Neural. Eng. 2005. V. 2. № 3. P. S198.
20. Wollseiffen P., Klein T., Vogt T. et al. Neurocognitive performance is enhanced during short periods of microgravity – Part 2 // Physiol. Behav. 2019. V. 207. P. 48.

REFERENCES

- Rodriguez-Oroz M.C., Jahanshahi M., Krack P. et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms // Lancet Neurol. 2009. V. 8. № 12. P. 1128.
- Yabe Y., Goodale M.A., MacDonald P.A. Investigating the perceived timing of sensory events triggering actions in patients with Parkinson's disease and the effects of dopaminergic therapy // Cortex. 2019. V. 115. P. 309.
- Vlagsma T.T., Koerts J., Tucha O. et al. Mental slowness in patients with Parkinson's disease: Associations with cognitive functions? // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2016. V. 38. № 8. P. 844.
- de Dieuleveult A.L., Siemonsma P.C., van Erp J.B., Brouwer A.M. Effects of aging in multisensory integration: A systematic review // Front. Aging Neurosci. 2017. V. 9. P. 80.
- Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W. et al. Factors influencing the latency of simple reaction time // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 131.
- Woods D.L., Wyma J.M., Yund E.W. et al. Age-related slowing of response selection and production in a visual choice reaction time task // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 193.
- Block R.A., Gruber R.P. Time perception, attention, and memory: a selective review // Acta. Psychol. 2014. V. 149. P. 129.
- Arthur T., Vine S., Wilson M., Harris D. The role of prediction and visual tracking strategies during manual interception: An exploration of individual differences // J. Vis. 2024. V. 24. № 6. P. 4.
- Fooken J., Patel P., Jones C.B. et al. Preservation of eye movements in Parkinson's disease is stimulus- and task-specific // J. Neurosci. 2022. V. 42. № 3. P. 487.
- Jones C.R., Jahanshahi M. Motor and perceptual timing in Parkinson's disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. V. 829. P. 265.
- Merchant H., Zarco W., Prado L., Pérez O. Behavioral and neurophysiological aspects of target interception // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. V. 629. P. 201.
- Lungu O.V., Bares M., Liu T. et al. Trial-to-trial adaptation: parsing out the roles of cerebellum and BG in predictive motor timing // J. Cogn. Neurosci. 2016. V. 28. № 7. P. 920.
- Tresilian J.R. The accuracy of interceptive action in time and space // Exerc. Sport Sci. Rev. 2004. V. 32. № 4. P. 167.
- Li Y., Wang Y., Cui H. Eye-hand coordination during flexible manual interception of an abruptly appearing, moving target // J. Neurophysiol. 2018. V. 119. № 1. P. 221.
- Majsak M.J., Kaminski T., Gentile A.M., Flanagan J.R. The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions // Brain. 1998. V. 121. Pt. 4. P. 755.
- Fukushima K., Ito N., Barnes G.R. et al. Impaired smooth pursuit in Parkinson's disease: normal cue information memory, but dysfunction of extraretinal mechanisms for pursuit preparation and execution // Physiol. Rep. 2015. V. 3. № 3. P. e12361.
- Fukushima K., Fukushima J., Barnes G.R. Clinical application of eye movement tasks as an aid to understanding Parkinson's disease pathophysiology // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. № 5. P. 1309.
- Melo-Thomas L., Schwarting R.K.W. Paradoxical kinesia may no longer be a paradox waiting for 100 years to be unraveled // Rev. Neurosci. 2023. V. 34. № 7. P. 775.
- Zago M., Lacquaniti F. Visual perception and interception of falling objects: A review of evidence for an internal model of gravity // J. Neural. Eng. 2005. V. 2. № 3. P. S198.
- Wollseiffen P., Klein T., Vogt T. et al. Neurocognitive performance is enhanced during short periods of microgravity – Part 2 // Physiol. Behav. 2019. V. 207. P. 48.

21. Kuldavletova O., Navarro Morales D.C., Quarck G. et al. Spaceflight alters reaction time and duration judgment of astronauts // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1141078.
22. Meigal A.Y., Tretjakova O.G., Gerasimova-Meigal L.I., Sayenko I.V. Program of seven 45-min dry immersion sessions improves choice reaction time in Parkinson's disease // *Front. Physiol.* 2021. V. 11. P. 621198.
23. Tomilovskaya E.S., Kirenskaya A.V., Novototski-Vlasov V.Y., Kozlovskaia I.B. Event-related EEG changes preceding saccadic eye movements before and after dry immersion // *J. Gravit. Physiol.* 2004. V. 11. № 2. P. P33.
24. Meigal A.Y., Gerasimova-Meigal L.I., Saenko I.V., Subbotina N.S. "Dry Immersion" as a novel physical therapeutic intervention for rehabilitation of Parkinson's disease patients: A feasibility study // *Phys. Med. Rehabil. Kuror.* 2018. V. 28. № 5. P. 275.
25. Schade S., Mollenhauer B., Trenkwalder C. Levodopa equivalent dose conversion factors: An updated proposal including opicapone and safinamide // *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2020. V. 7. № 3. P. 343.
26. Babanov N.D., Biryukova E.A., Dzheldubaeva E.R. et al. Dynamics of parameters of low-amplitude hand movements in a repetitive motor-cognitive task // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2021. V. 51. № 6. P. 774.
27. Waldthaler J., Stock L., Student J. et al. Antisaccades in Parkinson's disease: A meta-analysis // *Neuropsychol. Rev.* 2021. V. 31. № 4. P. 628.
28. Shaikh A.G., Antoniades C., Fitzgerald J., Ghasia F.F. Effects of deep brain stimulation on eye movements and vestibular function // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 444.
29. Gerasimova-Meigal L., Meigal A., Sirenava N., Saenko I. Autonomic function in Parkinson's disease subjects across repeated short-term dry immersion: Evidence from linear and non-linear HRV parameters // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 712365.
30. Amirova L., Navasiolava N., Rukavishnikov I. et al. Cardiovascular system under simulated weightlessness: Head-down bed rest vs. dry immersion // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 395.
31. Corvol J.C., Artaud F., Cormier-Dequaire F. et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease // *Neurology.* 2018. V. 91. № 3. P. e189.
32. Zheng R., Maraj B.K.V. The effect of concurrent hand movement on estimated time to contact in a prediction motion task // *Exp. Brain Res.* 2018. V. 236. № 7. P. 1953.
33. Dubrowski A., Lam J., Carnahan H. Target velocity effects on manual interception kinematics // *Acta Psychol. (Amst).* 2000. V. 104. № 1. P. 103.

Manual Interception of Moving Target in Persons with Parkinson's Disease after a Course of Dry Immersion Sessions

O. G. Tretjakova, A. Yu. Meigal*, L. I. Gerasimova-Meigal, M. M. Burkin

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

*E-mail: meigal@petrsu.ru

This study assessed the effect of a course of ground-based microgravity modeled with seven 45-minute dry immersion (DI) sessions in individuals with Parkinson's disease (PD) ($n = 10$) on the performance of the task of manual interception of moving target. The proportion of accurate target interceptions, delay and advance in interception, average time of delay and advance were assessed. It was found that, in contrast to the choice reaction time and discrimination reaction time tasks, the DI course exerted no effect on the interception accuracy (the percentage of accurate interceptions ranged from 48% before the DI course to 54% two weeks after it, $p > 0.05$, Friedman test), the percentage of delays and leads and the mean time of delays and leads ($p > 0.05$, Friedman test). A possible explanation for such result may be the better clinical condition of individuals with PD due to strict inclusion criteria in the study, insufficient complexity of the manual interception task of a moving target, and preserved reactivity to dynamic stimuli in people with PD.

Keywords: manual interception of moving target, microgravity, Parkinson's disease, dry immersion.

УДК 613.955

ПЛОЩАДЬ ПЛАНТАРНОЙ ПОВЕРХНОСТИ КАК ИНДИКАТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТОПЫ У ДЕТЕЙ

© 2024 г. П. И. Храмцов*, А. М. Курганский**

ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей” МЗ РФ, Москва, Россия

*E-mail: pikhramtsov@gmail.com

**E-mail: kurgansk@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.04.2024 г.

После доработки 12.08.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

Широкое распространение нарушений и заболеваний костно-мышечной системы у детей определяет необходимость исследования функционального состояния стопы в процессе проведения профилактических и оздоровительных мероприятий, а также при гигиенической оценке факторов, влияющих на формирование стопы. Цель исследования – оценить функциональное состояние мышечно-связочного аппарата стопы у детей 7–10 лет на основе анализа изменения площади плантарной поверхности до и после стандартной физической нагрузки. Исследование проведено с участием 59 детей 7–10 лет. Нагрузка состояла в максимальном подъеме и опускании пяток одновременно обеих стоп в количестве 25 раз в темпе 1 цикл (встать на носки и опуститься) за 2 с. Площадь плантарной поверхности стопы определялась с помощью метода подобарографии, состояние свода стопы – с помощью метода плантографии. Установлено, что под влиянием нагрузки площадь правой стопы достоверно не изменилась – 82.33 ± 1.58 и $81.70 \pm 1.74 \text{ см}^2$ ($p = 0.642$), площадь левой стопы уменьшилась с 86.72 ± 1.50 до $81.93 \pm 1.44 \text{ см}^2$ ($p = 0.000$). Изменение площади правой стопы до и после нагрузки в зависимости от состояния свода стопы также оказалось незначимым. Для левой стопы площадь после нагрузки уменьшилась при нормальном состоянии свода обеих стоп с 80.31 ± 2.27 до $76.14 \pm 2.55 \text{ см}^2$ ($p = 0.022$), при уплощении – с 92.78 ± 3.88 до $88.50 \pm 3.55 \text{ см}^2$ ($p = 0.028$), при плоскостопии – с 90.17 ± 5.35 до $84.25 \pm 5.49 \text{ см}^2$ ($p = 0.050$). Изменение площади плантарной поверхности стопы в ответ на физическую нагрузку может быть использовано для оценки функционального состояния мышечно-связочного аппарата стопы при профилактических медицинских осмотрах, оценке эффективности профилактических и оздоровительных технологий, а также при гигиенической оценке конструкции и массы детской обуви.

Ключевые слова: стопа, плантарная поверхность, подобарография, плантография, дети, плоскостопие.

DOI: 10.31857/S0131164624060051 **EDN:** AGLLV

Широкое распространение нарушений и заболеваний костно-мышечной системы у детей определяет необходимость исследования функционального состояния стопы в процессе проведения профилактических и оздоровительных мероприятий, а также и при гигиенической оценке факторов, влияющих на формирование стопы [1–7]. Особую актуальность представляют исследования функционального состояния стопы с целью профилактики ее деформаций, особенно у детей младшего школьного возраста. При исследовании стопы изучается сила реакции опоры, параметры ходьбы и бега, распределение нагрузки на стопу, роль стопы в обеспечении устойчивости вертикальной позы [8–13].

Исследования стопы в основном посвящены оценке влияния обуви различной конструкции и ортопедических вкладок на площадь контакта стопы, анализу динамики распределения давления на плантарную поверхность с возрастом и при различных заболеваниях [14]. Имеются исследования по оценке изменений площади плантарной поверхности стопы под действием различного веса [15], ее увеличения при утомлении во время бега [16, 17]. Показано, что 8-недельная тренировка икроножных мышц может приводить к снижению площади средней части и пятиточной зоны стопы [18].

При этом изменению показателя плантарной поверхности под действием дозированной физической нагрузки для разработки диагностических

критериев и функциональных тестов неделено достаточно внимания.

Цель исследования – оценить функциональное состояние мышечно-связочного аппарата стопы у детей 7–10 лет на основе анализа изменения площади плантарной поверхности до и после стандартной физической нагрузки.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 59 детей 7–10 лет. Оно включало оценку изменения площади плантарной поверхности левой и правой стоп у детей под влиянием стандартной физической нагрузки, которая в соответствии с предложенной авторами методикой состояла из 25 максимальных подъемов и опусканий пяток двух стоп одновременно в темпе 1 цикл за 2 с. До и после нагрузки измеряли площадь плантарной поверхности стопы методом подобарографии с помощью прибора *Pad Professional (Extra Comfort, Израиль)*.

При подобарографическом исследовании стопы ребенка располагались на платформе, измеряющей давление стоп. В результате исследования формируется изображение, на котором зоны высокого давления обозначаются красным цветом, промежуточные зоны – желтым, зоны низкого давления – зеленым или синим, что позволяет визуально оценивать распределение нагрузки на плантарную поверхность стопы при стоянии. Вычисляли площадь плантарной поверхности правой и левой стоп.

Для оценки состояния свода стопы использовали плантографию, что позволило выделить группы детей в зависимости от состояния свода стопы (норма, уплощение, плоскостопие). Оценку плантограмм проводили по методу Штритера.

Критерием включения в исследование являлся возраст детей от 7 до 10 лет, отсутствие острых и обострения хронических заболеваний. Статистический анализ производили в программах *MS Excel* и *SPSS 23.0*.

Таблица 1. Площадь плантарной поверхности правой и левой стоп у детей 7–10 лет до и после стандартной физической нагрузки (см^2)

| Стопа | До / После нагрузки | $M \pm m$ | σ | p |
|--------|---------------------|------------------|----------|-------|
| Левая | До нагрузки | 86.72 ± 1.50 | 15.62 | 0.000 |
| | После нагрузки | 81.93 ± 1.44 | 15.04 | |
| Правая | До нагрузки | 82.33 ± 1.58 | 16.51 | 0.642 |
| | После нагрузки | 81.70 ± 1.74 | 18.20 | |

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При планировании исследования предполагалось, что физическая нагрузка приведет к утомлению мышц стоп и, как следствие, увеличению их плантарной поверхности. Полученные результаты показали, что для левой стопы ее площадь, наоборот, уменьшилась – с 86.72 ± 1.50 до $81.93 \pm 1.44 \text{ см}^2$ ($p = 0,00$) (табл. 1), (рис. 1).

Площадь плантарной поверхности правой стопы до и после нагрузки не изменилась и составила соответственно 82.33 ± 1.58 и $81.70 \pm 1.74 \text{ см}^2$ ($p = 0.64$). Данный феномен можно объяснить с позиций классической кривой работоспособности, когда в начале выполнения нагрузки отмечается оптимизация параметров функций за счет их активации, а впоследствии их снижение в связи с развитием утомления [19]. Для детей, принявших участие в исследовании, правая нога являлась ведущей и, как следствие, более сильной и более толерантной к физической нагрузке, а левая нога – более слабой, соответственно, менее устойчивой к нагрузке. В связи с этим, данная нагрузка не оказала влияния на состояние правой стопы, а для левой стопы было характерно проявление мобилизации и усиления мышечно-связочного аппарата.

Полученные данные свидетельствуют о “функциональной жесткости” миофасциального ложа правой стопы и о пластичности левой стопы, ее способности к изменению под действием физической нагрузки. Имеются работы, в которых приводятся данные об увеличении площади плантарной поверхности, в частности, во время бега [20]. Данные об уменьшении площади плантарной поверхности стопы при нагрузках в литературных источниках не обнаружены.

Следующий этап исследования был посвящен оценке динамики площади плантарной поверхности правой и левой стоп под влиянием функциональной физической нагрузки в зависимости от состояния их свода. Выделено три группы детей с двусторонним нормальным сводом стопы, двусторонним уплощением и двусторонней плоской стопой.

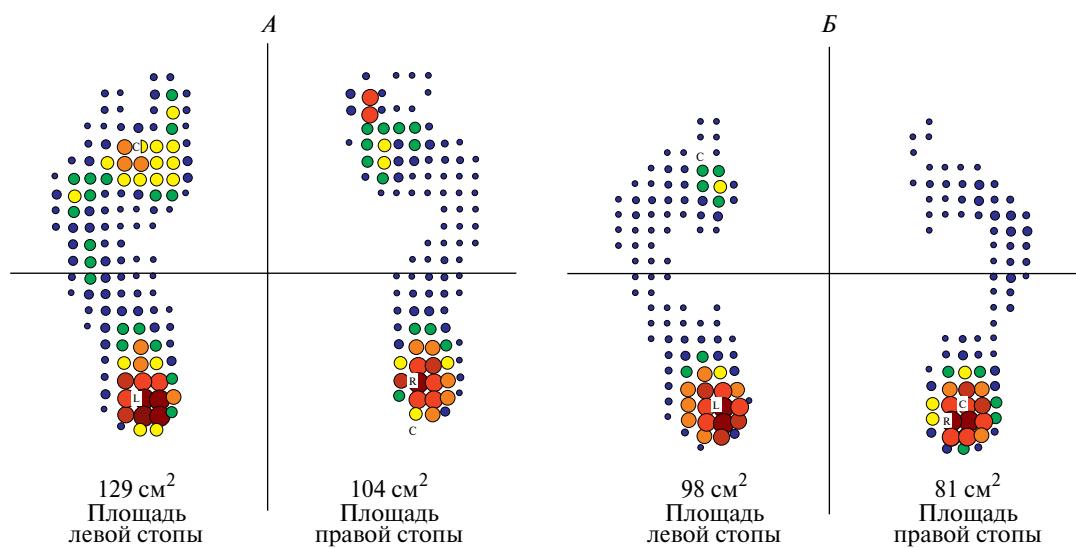


Рис. 1. Изменение площади плантарной поверхности правой и левой стоп у детей 7–10 лет до (A) и после (B) стандартной физической нагрузки.

Таблица 2. Площадь плантарной поверхности левой и правой стоп до и после функциональной нагрузки в зависимости от состояний их свода (см^2)

| Состояние свода стоп | Стопа | До/ после нагрузки | n | $M \pm m$ | σ | p |
|----------------------|--------|--------------------|----|------------------|----------|--------------|
| Норма | Левая | до нагрузки | 29 | 80.31 ± 2.27 | 12.20 | 0.022 |
| | | после нагрузки | 29 | 76.14 ± 2.55 | 13.75 | |
| | Правая | до нагрузки | 29 | 75.00 ± 2.72 | 14.62 | 0.920 |
| | | после нагрузки | 29 | 74.83 ± 2.62 | 14.11 | |
| Уплощение | Левая | до нагрузки | 18 | 92.78 ± 3.88 | 16.45 | 0.028 |
| | | после нагрузки | 18 | 88.50 ± 3.55 | 15.06 | |
| | Правая | до нагрузки | 18 | 89.78 ± 4.31 | 18.26 | 0.834 |
| | | после нагрузки | 18 | 90.17 ± 4.89 | 20.75 | |
| Плоскостопие | Левая | до нагрузки | 12 | 90.17 ± 5.35 | 18.52 | 0.050 |
| | | после нагрузки | 12 | 84.25 ± 5.49 | 19.03 | |
| | Правая | до нагрузки | 12 | 90.17 ± 5.01 | 17.35 | 0.957 |
| | | после нагрузки | 12 | 90.00 ± 4.49 | 15.54 | |

Примечание: полужирным выделены значимые различия $p \leq 0.05$.

Изменение площади плантарной поверхности правой стопы до и после нагрузки при разном состоянии свода стопы оказалось незначимым (табл. 2).

Для левой стопы при нормальном состоянии свода значимость различий площади плантарной поверхности до и после нагрузки составила $p = 0.022$ (80.31 ± 2.27 и $76.14 \pm 2.55 \text{ см}^2$, соответственно), при уплощении $p = 0.028$ (92.78 ± 3.88 и $88.50 \pm 3.55 \text{ см}^2$ соответственно), при плоскостопии

$p = 0.050$ (90.17 ± 5.35 и $84.25 \pm 5.49 \text{ см}^2$ соответственно). Исходя из значений уровня весомости различий, при нормальном состоянии свода стопы ее пластичность выше, чем при деформации ($p = 0.028 < p = 0.050$).

Корреляционный анализ изменения площади плантарной поверхности стоп до и после стандартной физической нагрузки в зависимости от состояния свода позволил выявить следующие закономерности. Наименьшие изменения показателей в

Таблица 3. Значения коэффициента корреляции между площадью плантарной поверхности стопы до и после стандартной нагрузки для левой и правой стоп в зависимости от состояния свода

| Стопа | Состояние свода стопы | | |
|--------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
| | норма ($n = 29$) | уплощение ($n = 18$) | плоскостопие ($n = 12$) |
| Левая | 0.751 $p = 0.000$ | 0.889 $p = 0.000$ | 0.877 $p = 0.000$ |
| Правая | 0.797 $p = 0.000$ | 0.989 $p = 0.000$ | 0.804 $p = 0.000$ |

динамике исследования, которые соответствовали наибольшему значению коэффициентов корреляции, наблюдались при уплощении – $r = 0.899$ (для левой стопы) и $r = 0.989$ (для правой стопы), а наибольшие изменения соответствовали минимальным коэффициентам корреляции при нормальном состоянии свода стопы $r = 0.751$ (для левой стопы) и $r = 0.797$ (для правой стопы) (табл. 3). При плоскостопии значение r было больше, чем при нормальном своде стопы, но меньше, чем при уплощении – $r = 0.877$ (для левой стопы) и $r = 0.804$ (для правой стопы).

Для анализа полученных данных проведена оценка корреляционных отношений на основе положений теории регулирования функций [21, 22]. Согласно данной теории оптимальное состояние характеризуется невысокими значениями коэффициентов корреляций между показателями функционального состояния организма. При его напряжении наблюдается повышение значений коэффициентов корреляций, что обусловлено мобилизацией дополнительных механизмов регуляции. Уменьшение значений коэффициента корреляций при продолжающемся воздействии нагрузки свидетельствует о перенапряжении системы и разрушении сформировавшихся ранее связей.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что при нормальном своде стопы напряжение регуляторных механизмов по поддержанию за счет контроля тонуса мышц стопы и голени минимальное, при уплощении оно наиболее выражено, а при плоскостопии оно имеет промежуточное значение. Однако эта гипотеза опровергается проведенными ранее исследованиями [23]. Оценка механизмов регуляции тонуса мышц при различном состоянии стопы была проведена в процессе стабилографических исследований, в которых анализировалась амплитуда и частота колебаний центра масс в ряду состояний “норма–уплощение–плоскостопие”. Установлено, что частота колебаний увеличивалась линейно, т. е. была минимальна при нормальном своде стопы, при уплощении частота повышалась, а наиболее высокая частота наблюдалась при плоскостопии.

Амплитуда колебаний носит, напротив, нелинейный характер (колоколообразная зависимость),

когда при уплощении наблюдались более высокие значения, чем в норме и при плоскостопии. Это позволило выдвинуть гипотезу, что при уплощении снижение устойчивости наиболее выражено, а при плоскостопии, в связи с продолжительным процессом его формирования, запускаются компенсаторные механизмы, приводящие к повышению устойчивости по сравнению с уплощением за счет повышения частоты колебаний, что свидетельствует о напряжении регуляторных систем.

Другим физиологическим механизмом, который сейчас активно изучается, являются сократительная способность фасциальной ткани и пери-мизия [24–27]. Показано, что фасции обладают собственными сократительными свойствами, характеризующимися более медленными процессами сокращения, сравнимыми с гладкой мускулатурой.

Миофасциальное ложе обладает собственным тонусом – жесткостью, так называемой пассивной эластичностью, пассивной мышечной податливостью, пассивной растяжимостью, напряжением покоя, или пассивным мышечным тонусом. Данный показатель может меняться под воздействием функциональной нагрузки, которая приводит не только к изменению мышечного тонуса, но и к изменению тонуса миофасциального ложа стопы в целом, что отражается на ее площади. Можно предположить, что данный показатель чувствителен к состоянию свода стопы: в норме он принимает максимальное значение, при деформации происходит его снижение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под действием физической нагрузки отмечается уменьшение площади плантарной поверхности левой стопы, что является отражением адаптивной реакции, характеризующей нормальное функционирование мышечно-связочного аппарата стопы.

Полученные результаты описываются с позиций теории регулирования функций и состояний организма. Аналогичные закономерности были выявлены для изменения площади плантарной поверхности стопы под воздействием функциональной нагрузки в зависимости от состояния свода стопы. Для стоп с нормальным состоянием свода

напряжение регуляторных механизмов отсутствует, при уплощении наблюдается напряжение регуляторных механизмов и усиление связей, а при плоскостопии – перенапряжение регуляторных механизмов и ослабление связей.

Функциональная нагрузка может быть использована в качестве диагностического теста для исследования функционального состояния мышечно-связочного аппарата стоп у детей при проведении медицинских профилактических осмотров и для оценки эффективности профилактических и оздоровительных мероприятий при уплощении свода стопы и плоскостопии у детей.

Финансирование работы. Работа была выполнена в рамках госзадания: “Системные профилактические технологии формирования здоровья обучающихся в образовательных организациях” (2022–2024 гг.).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Этическим комитетом ЛНЭК ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей” МЗ РФ (Москва), протокол ЛНЭК № 3 от 25.03.2021 г.

Каждый родитель дал добровольное письменное информированное согласие на участие детей в исследовании после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hill M., Healy A., Chockalingam N. Key concepts in children's footwear research: A scoping review focusing on therapeutic footwear // J. Foot Ankle Res. 2019. V. 12. DOI: 10.1186/s13047-019-0336-z 3628.
2. Inarejos C., Aparisi Gómez M.P., Catala March J., Restrepo R. Ankle and foot deformities in children // Semin. Musculoskelet. Radiol. 2023. V. 27. № 3. P. 367.
3. Jiang H., Mei Q., Wang Y. et al. Understanding foot conditions, morphologies and functions in children: A current review // Front. Bioeng. Biotechnol. 2023. V. 11. P. 1192524.
4. Tileston K., Baskar D., Frick S.L. What is new in pediatric orthopaedic foot and ankle // J. Pediatr. Orthop. 2022. V. 42. № 5. P. e448.
5. Martín-Casado L., Aldana-Caballero A., Barquín C. et al. Foot morphology as a predictor of hallux valgus development in children // Sci. Rep. 2023. V. 13. № 1. P. 9351.
6. Williams C.M., Menz H.B., Lazzarini P.A. et al. Australian children's foot, ankle and leg problems in primary care: A secondary analysis of the Bettering the Evaluation and Care of Health (BEACH) data // BMJ Open. 2022. V. 12. № 7. P. e062063.
7. Brucato M.P., Lin D.Y. Pediatric Forefoot Deformities // Clin. Podiatr. Med. Surg. 2022. V. 39. № 1. P. 73.
8. Храмцов П.И., Барсукова Н.К., Курганский А.М. Компьютерная постурография в гигиенических исследованиях детской обуви // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. № 2. С. 56.
9. Skaaret I., Steen H., Niratisairak S. et al. Postoperative changes in vertical ground reaction forces, walking barefoot and with ankle-foot orthoses in children with Cerebral Palsy // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 2021. V. 84. P. 105336.
10. Guner S., Alsancak S., Güven E., Özgün A. Assessment of five-foot plantar morphological pressure points of children with cerebral palsy using or not dynamic ankle foot orthosis // Children (Basel). 2023. V. 10. № 4. P. 722.
11. Mueller J., Richter M., Schaefer K. et al. How to measure children's feet: 3D foot scanning compared with established 2D manual or digital methods // J. Foot Ankle Res. 2023. V. 16. № 1. P. 21.
12. Fujimaki T., Wako M., Koyama K. et al. Prevalence of floating toe and its relationship with static postural stability in children: The Yamanashi adjunct study of the Japan Environment and Children's Study (JECS-Y) // PLoS One. 2021. V. 16. № 3. P. e0246010.
13. Andreeva A., Melnikov A., Skvortsov D. et al Postural stability in athletes: The role of age, sex, performance level, and athlete shoe features // Sports. 2020. V. 8. № 6. P. 89.
14. Patil M., Bhat V., Bhatia M. et al. New methods and parameters for dynamic foot pressure analysis in diabetic neuropathy / Proceedings of the 19th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society. “Magnificent milestones and emerging opportunities in medical engineering”, Chicago, IL, USA, 1997. V. 4. P. 1826. DOI: 10.1109/IEMBS.1997.757085
15. Tsung B.Y.S., Zhang M., Fan Y., Boone D. Quantitative comparison of plantar foot shapes under different weight-bearing condition // J. Rehabil. Res. Dev. 2003. V. 40. № 6. P. 517.
16. Chuckpaiwong B., Nunley J.A., Mall N.A., Queen R. The effect of foot type on in-shoe plantar pressure during walking and running // Gait Posture. 2008. V. 28. № 3. P. 405.
17. Fourchet F., Girard O., Kelly L. et al. Changes in leg spring behaviour, plantar loading and foot mobility magnitude induced by an exhaustive treadmill run in adolescent middle-distance runners // J. Sci. Med. Sport. 2015. V. 18. № 2. P. 199.

18. Cen X., Liang Z., Gao Z. et al. The influence of the improvement of calf strength on barefoot loading // *J. Biomimetics Biomat. Biomed. Eng.* 2019. V. 40. P. 16.
19. Громбах С.М., Кардашенко В.Н. Руководство по гигиене детей и подростков М.: Медицина, 1964. 512 с.
20. Mesquita P.R., Neri S.G.R., Lima R.M. et al. Running and walking foot loading in children aged 4–10 year // *J. Appl. Biomech.* 2019. V. 35. № 4. P. 241.
21. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 298 с.
22. Гуменер П.И. Принципы и методы регулирования физиологических функций у подростков в процессе деятельности / Методы биокибернетического анализа функционального состояния спортсменов-подростков // Под ред. Сердюковской Г.Н., Гуменер П.И. М.: Инт. гигиены детей и подростков, 1977. С. 7.
23. Храмцов П.И., Курганский А.М. Функциональная устойчивость вертикальной позы у детей в зависимости от состояния свода стопы // Вест. Рос. акад. мед. наук. 2009. № 5. С. 41.
24. Kasper-Jedrejewska M., Jędrzejewski G., Ptaszowska L. et al. The rolf method of structural integration and pelvic floor muscle facilitation: preliminary results of a randomized, interventional study // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 12. P. 3981.
25. Schleip R., Gabbani G., Wilke J. et al. Fascia is able to actively contract and may thereby influence musculoskeletal dynamics: A histochemical and mechanographic investigation // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 336.
26. Tak-Man Cheung J., Zhang M., An K.-N. Effects of plantar fascia stiffness on the biomechanical responses of the ankle–foot complex // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2004. V. 19. № 8. P. 839.
27. Schleip R., Naylor I.L., Ursu D. et al. Passive muscle stiffness may be influenced by active contractility of intramuscular connective tissue // *Med. Hypotheses*. 2006. V. 66. № 1. P. 66.
4. Tileston K., Baskar D., Frick S.L. What is new in pediatric orthopaedic foot and ankle // *J. Pediatr. Orthop.* 2022. V. 42. № 5. P. e448.
5. Martín-Casado L., Aldana-Caballero A., Barquín C. et al. Foot morphology as a predictor of hallux valgus development in children // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 9351.
6. Williams C.M., Menz H.B., Lazzarini P.A. et al. Australian children's foot, ankle and leg problems in primary care: a secondary analysis of the Bettering the Evaluation and Care of Health (BEACH) data // *BMJ Open*. 2022. V. 12. № 7. P. e062063.
7. Brucato M.P., Lin D.Y. Pediatric Forefoot Deformities // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2022. V. 39. № 1. P. 73.
8. Khramtsov P.I., Barsukova N.K., Kurgansky A.M. [Computer posturography in hygienic research of child shoes] // *Problems of School and University Medicine and Health*. 2020. № 2. P. 56.
9. Skaaret I., Steen H., Niratisairak S. et al. Postoperative changes in vertical ground reaction forces, walking barefoot and with ankle-foot orthoses in children with Cerebral Palsy // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2021. V. 84. P. 105336.
10. Guner S., Alsancak S., Güven E., Özgün A. Assessment of five-foot plantar morphological pressure points of children with cerebral palsy using or not dynamic ankle foot orthosis // *Children (Basel)*. 2023. V. 10. № 4. P. 722.
11. Mueller J., Richter M., Schaefer K. et al. How to measure children's feet: 3D foot scanning compared with established 2D manual or digital methods // *J. Foot Ankle Res.* 2023. V. 16. № 1. P. 21.
12. Fujimaki T., Wako M., Koyama K. et al. Prevalence of floating toe and its relationship with static postural stability in children: The Yamanashi adjunct study of the Japan Environment and Children's Study (JECS-Y) // *PLoS One*. 2021. V. 16. № 3. P. e0246010.
13. Andreeva A., Melnikov A., Skvortsov D. et al. Postural stability in athletes: The role of age, sex, performance level, and athlete shoe features // *Sports*. 2020. V. 8. № 6. P. 89.
14. Patil M., Bhat V., Bhatia M. et al. New methods and parameters for dynamic foot pressure analysis in diabetic neuropathy / Proceedings of the 19th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society. “Magnificent milestones and emerging opportunities in medical engineering”, Chicago, IL, USA, 1997. V. 4. P. 1826. DOI: 10.1109/IEMBS.1997.757085
15. Tsung B.Y.S., Zhang M., Fan Y., Boone D. Quantitative comparison of plantar foot shapes under different weight-bearing condition // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003. V. 40. № 6. P. 517.
16. Chuckpaiwong B., Nunley J.A., Mall N.A., Queen R. The effect of foot type on in-shoe plantar pressure

REFERENCES

1. Hill M., Healy A., Chockalingam N. Key concepts in children's footwear research: a scoping review focusing on therapeutic footwear // *J. Foot Ankle Res.* 2019. V. 12. DOI: 10.1186/s13047-019-0336-z 3628.
2. Inarejos C., Aparisi Gómez M.P., Catala March J., Restrepo R. Ankle and foot deformities in children // *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2023. V. 27. № 3. P. 367.
3. Jiang H., Mei Q., Wang Y. et al. Understanding foot conditions, morphologies and functions in children: a current review // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023. V 11. P. 1192524.

- during walking and running // *Gait Posture.* 2008. V. 28. № 3. P. 405.
17. *Fourchet F., Girard O., Kelly L. et al.* Changes in leg spring behaviour, plantar loading and foot mobility magnitude induced by an exhaustive treadmill run in adolescent middle-distance runners // *J. Sci. Med. Sport.* 2015. V. 18. № 2. P. 199.
 18. *Cen X., Liang Z., Gao Z. et al.* The influence of the improvement of calf strength on barefoot loading // *J. Biomimetics Biomat. Biomed. Eng.* 2019. V. 40. P. 16.
 19. *Grombah S.M., Kardashenko V.N.* [Guide to hygiene for children and adolescents]. M.: Medicine, 1964. 512 p.
 20. *Mesquita P.R., Neri S.G.R., Lima R.M. et al.* Running and walking foot loading in children aged 4–10 year // *J. Appl. Biomech.* 2019. V. 35. № 4. P. 241.
 21. *Baevskij R.M.* [Prediction of conditions on the border between normal and pathological]. M.: Medicine, 1979. 298 p.
 22. *Gumener P.I.* [Principles and methods of regulating physiological functions in adolescents in the process of activity / Methods of biocybernetic analysis of the functional state of adolescent athletes] // Eds. Serdjukovskaja G.N., Gumener P.I. M.: Int. of Hygiene of children and adolescents, 1977. P. 7.
 23. *Khramtsov P.I., Kurgansky A.M.* [Functional stability of the vertical posture in children depending on foot arch condition] // *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* 2009. № 5. P. 41.
 24. *Kasper-Jedrejewska M., Jędrzejewski G., Ptaszkowska L. et al.* The rolf method of structural integration and pelvic floor muscle facilitation: preliminary results of a randomized, interventional study // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 12. P. 3981.
 25. *Schleip R., Gabbani G., Wilke J. et al* Fascia is able to actively contract and may thereby influence musculoskeletal dynamics: A histochemical and mechanographic investigation // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 336.
 26. *Tak-Man Cheung J., Zhang M., An K.-N.* Effects of plantar fascia stiffness on the biomechanical responses of the ankle–foot complex // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon).* 2004. V. 19. № 8. P. 839.
 27. *Schleip R., Naylor I.L., Ursu D. et al.* Passive muscle stiffness may be influenced by active contractility of intramuscular connective tissue // *Med. Hypotheses.* 2006. V. 66. № 1. P. 66.

Change in the Area of the Plantar Surface of the Foot as an Indicator of its Functional State in Children

P. I. Khramtsov*, A. M. Kurgansky**

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

*E-mail: pikhramtsov@gmail.com

**E-mail: kurgansk@yandex.ru

The widespread occurrence of disorders and diseases of the musculoskeletal system in children determines the need to study the functional state of the foot in the process of preventive and health-improving measures and in the hygienic assessment of factors of foot formation, including the influence of wearing children's shoes of different designs and weights. The aim of the study was to evaluate the functional state of the musculoskeletal system of the foot in children using standard functional physical activity. The study was conducted with the participation of 57 children aged 7–10 years. The functional load consisted in the maximum lifting the heels, standing on the toes, simultaneously 2 feet in the amount of 25 times at the pace of 1 cycle (stand on your toes and go down) in 2 s. The area of the plantar surface of the foot was determined using the podobarography method, the condition of the arch of the foot – using the plantography method. It was found that under the influence of the load, the area of the right foot did not significantly change – 82.33 ± 1.58 and $81.70 \pm 1.74 \text{ cm}^2$ ($p = 0.642$), the area of the left foot decreased from 86.72 ± 1.50 to $81.93 \pm 1.44 \text{ cm}^2$ ($p = 0.000$). For the right leading foot, this load turned out to be insignificant, which can be characterized as a manifestation of the “functional rigidity” of the foot in response to the load. For the left foot, the load caused a reaction of mobilization of the musculoskeletal system. The change in the area of the right foot before and after the load, depending on the condition of the arch of the foot, also turned out to be insignificant. For the left foot, in the normal state of the arch of both feet, the area after loading decreased from 80.31 ± 2.27 to $76.14 \pm 2.55 \text{ cm}^2$ ($p = 0.022$), with flattening – from 92.78 ± 3.88 to $88.50 \pm 3.55 \text{ cm}^2$ ($p = 0.028$), with flat feet – from 90.17 ± 5.35 to $84.25 \pm 5.49 \text{ cm}^2$ ($p = 0.050$). The change in the area of the plantar surface of the foot in response to physical exertion can be used to study the functional state of the musculoskeletal system of the foot during preventive medical examinations, evaluation of the effectiveness of preventive and corrective technologies, as well as in the hygienic evaluation of the design of children's shoes.

Keywords: foot, plantar surface, podobarography, pedography, children, flat feet, children's shoes.

УДК 575.174.015.3:796

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS1614148 ГЕНА EGLN1 С АЭРОБНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ СПОРТСМЕНОВ

© 2024 г. А. З. Даутова^{1,*}, Е. В. Валеева², Е. А. Семенова^{1,3}, Ф. А. Мавлиев¹,
А. А. Зверев¹, А. С. Назаренко¹, А. К. Ларин³, Э. В. Генерозов³, И. И. Ахметов^{2,3,4}

¹ФГБОУ ВО Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия

³ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина

Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

⁴НИИ спорта Ливерпульского университета имени Джона Мурса, Ливерпуль, Великобритания

*E-mail: dautova.az@mail.ru

Поступила в редакцию 18.07.2023 г.

После доработки 23.07.2024 г.

Принята к публикации 29.07.2024 г.

Недавние исследования показали ассоциацию полиморфизма rs1614148 гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 семейства Egl-9 (*EGLN1*) с максимальным потреблением кислорода (МПК) у нетренированных лиц. Изучение ассоциации данного полиморфизма с аэробной работоспособностью у спортсменов, а также с гематологическими показателями ранее не проводилось. Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфного маркера rs1614148 гена *EGLN1* с аэробной работоспособностью и гематологическими показателями спортсменов разной специализации и квалификации. Было обследовано 1309 спортсменов, специализирующихся в различных видах спорта (538 женщин 21.9 ± 4.1 лет, 771 мужчина 22.4 ± 4.8 лет). На момент обследования 132 спортсмена имели квалификацию заслуженного мастера спорта (ЗМС), 331 – мастера спорта международного класса (МСМК), 444 – мастера спорта (МС), 257 – кандидата в мастера спорта (КМС) и 145 – массовые спортивные разряды. Группу сравнения составили 284 чел., не занимающихся спортом (44.5 ± 4.1 лет). ДНК выделяли из клеток буккального эпителия либо лейкоцитов венозной крови. Генотипирование проводили с помощью ПЦР в реальном времени, либо микрочипового анализа. У спортсменов проводили оценку аэробной работоспособности с помощью спироэргометрии ($n = 259$), а также определяли значения гематологических параметров ($n = 240$). Обнаружено преобладание rs1614148*А аллеля как среди высококвалифицированных спортсменов, так и в общей группе спортсменов, тренирующих выносливость (стайеров), по сравнению со спортсменами скоростно-силовой направленности (26.3% против 15.8%, $\chi^2 = 3.81$, отношение шансов (*Odds Ratio*, *OR*) $OR = 1.90$, $p = 0.025$). У стайеров уровня МСМК и ЗМС установлена ассоциация генотипа rs1614148 AA гена *EGLN1* с более высоким МПК ($p = 0.047$), что соответствует данным литературы. Влияние полиморфизма гена *EGLN1* на гематологические показатели обнаружено не было. Таким образом, rs1614148*А аллель превалирует в группе стайеров, что может быть обусловлено его ассоциацией с высокими аэробными возможностями.

Ключевые слова: полиморфизм, ген, генотип, гипоксия, выносливость, гематологические показатели, максимальное потребление кислорода, высококвалифицированные спортсмены.

DOI: 10.31857/S0131164624060062 **EDN:** AGCYWK

Во время интенсивных физических нагрузок, при несоответствии между возрастающим кислородным запросом и текущим потреблением кислорода работающими мышцами у спортсменов может возникнуть артериальная гипоксия [1, 2]. В зависимости от продолжительности максимальных нагрузок (2–10 мин) разные авторы регистрировали снижение сатурации до 80–90%, что приводило

к снижению общего количества O_2 , доставляемого к тканям [1, 3, 4]. Роль артериальной гипоксии как лимитирующего фактора показана в экспериментах с дыханием нормоксической и гипероксической газовой смесью во время теста с непрерывно повышающейся нагрузкой до отказа [5].

Важнейшая роль в процессах адаптации организма к гипоксии принадлежит кисло-

родчувствительному протеиновому комплексу, обладающему транскрипционной активностью, фактору, индуцируемому гипоксией (*hypoxia inducible factor* – HIF) [6]. Комплекс HIF является гетеродимером, состоящим из одной альфа-субъединицы (HIF α) и одной бета-субъединицы (HIF β). HIF α существует в виде множества изоформ (HIF1 α , HIF2 α и HIF3 α) с различными биологическими свойствами [7].

В настоящее время известно более 100 генов, активируемых HIF, поэтому опосредованно этот фактор транскрипции влияет на поддержание гомеостаза железа, энергетического обмена, баланса про- и антиоксидантов в клетках, активацию ингибиторов апоптоза и образование новых сосудов [8–11]. Индивидуальные генетические особенности, обуславливающие адаптацию к гипоксическим воздействиям, могут в таком случае влиять и на уровень максимального потребления кислорода (МПК) [12–15].

В физиологических условиях (в условиях нормоксии (21% O₂)) содержание HIF-1 α в клетке минимально за счет его протеасомной деградации [16], происходит гидроксилирование двух остатков пролина внутриклеточными ферментами – пролил-гидролазами (PHD) [17]. Одним из генов, который кодирует пролил-гидроксилазу 2 (EGLN1/PHD2), является ген *EGLN1* (*Egl-9 Family Hypoxia Inducible Factor 1*). В условиях гипоксии наблюдается снижение транскрипционной активности гена *EGLN1*, что приводит к повышению экспрессии гена *HIF-1 α* [18].

Ранее была показана ассоциация одногулеотидного полиморфизма (SNP) гена *EGLN1* (rs1769793) с уровнем МПК (rs1769793*T аллель был ассоциирован с более высоким значением МПК), измеренным в условиях высокогорья у кечуа и в смоделированных гипоксических условиях, путем снижения фракционной концентрации O₂ до ~ 12.6%, у нетренированных лиц, проживающих на уровне моря [13, 14]. Также авторами было показано, что у людей, проживающих на большой высоте, наблюдалось увеличение частоты аллелей гена *EGLN1*, ассоциированных с высокими аэробными возможностями [13]. Эти результаты демонстрируют, что гены, ассоциированные с адаптацией к высокогорью, также могут быть ассоциированы с физической работоспособностью.

В то же время ассоциация генетического маркера rs1769793 с МПК у тренированных лиц ранее не изучалась. Также не сравнивались частоты аллелей между спортсменами и контрольной группой или между спортсменами разной специализации. Известно, что аллель rs1614148*A на 100% скреплен с аллелем rs1769793*T ($D' = 1.00$, $r^2 = 1$) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), что позволяет использовать его в качестве предиктора

rs1769793*T со 100%-й точностью. В связи с этим можно предполагать, что аллель rs1614148*A гена *EGLN1* может быть ассоциирован с аэробной работоспособностью спортсменов.

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфного маркера rs1614148 гена *EGLN1* с аэробной работоспособностью и гематологическими показателями спортсменов разной специализации и квалификации.

МЕТОДИКА

В исследовании были использованы два подхода изучения ассоциации полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* с аэробной работоспособностью спортсменов. Первый подход заключался в сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* в группах спортсменов, тренирующихся выносливость, спортсменов скоростно-силовых видов спорта и контрольной группы. При втором подходе применяли анализ ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма с фенотипическими показателями у спортсменов.

Для проведения исследования сравнения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* было обследовано 1309 спортсменов, из них 538 женщин в возрасте 21.9 ± 4.1 лет и 771 мужчин 22.4 ± 4.8 лет, специализирующихся в различных видах спорта. Группу сравнения составили 284 чел. в возрасте 44.5 ± 4.1 лет, не занимающиеся спортом (рис. 1).

Спортсмены были поделены на две группы в зависимости от направленности физических нагрузок на спортсменов, развивающих выносливость (биатлон, лыжные гонки, спортивная ходьба, плавание на дальние дистанции, триатлон, бег на 3–10 и более км, академическая гребля) ($n = 376$) и скорость/силу (единоборства, прыжки, циклические виды спорта на короткие дистанции) ($n = 933$). На момент обследования 463 спортсмена были заслуженными мастерами спорта (ЗМС) и мастерами спорта международного класса (МСМК) (“высококвалифицированные”), 701 – мастерами спорта (МС) и кандидатами в мастера спорта (КМС) и 145 – имели массовые спортивные разряды.

При оценке ассоциации генотипов и аллелей с МПК принимали участие 259 спортсменов различных видов спорта: 99 женщин и 160 мужчин; при оценке с гематологическими показателями – 240 спортсменов: 103 женщины и 137 мужчин. Более подробное описание групп обследованных представлено в табл. 1.

Генетические методы исследования. Для изучения полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* использовали образцы геномной ДНК, выделенные из эпителиальных клеток буккального эпителия ($n = 497$), полученные с помощью соскоба



Рис. 1. Количественная характеристика обследованных групп.
МПК – максимальное потребление кислорода.

одноразовым зондом, а также использовали образцы ДНК испытуемых, выделенных из лейкоцитов венозной крови ($n = 1096$). ДНК выделяли сорбентным способом в соответствии с прилагаемой инструкцией к комплекту реагентов для экстракции ДНК “АмплиПрайм ДНК-сорб-В” (“Некст-Био”, Россия). Генотипирование образцов проводили в дубликате с помощью ПЦР в реальном времени CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием реагентов Тест-ген (Россия) согласно инструкции производителя ($n = 497$). Компоненты реакционной смеси на постановку реакции одной пробы включали в себя 4 мкл смеси для ПЦР, 2 мкл

Taq-полимеразы, 3 мкл денионизованной воды и 1 мкл исследуемого образца. Амплификацию проводили при следующих условиях 95 °C – 2 мин, 40 циклов: 94 °C – 10 с, 60 °C – 30 с с детекцией флуоресценции по каналу FAM (Fluorescein amidites) для аллеля A и VIC (2'-chloro-7'phenyl-1,4-dichloro-6-carboxy-fluorescein) для аллеля C полиморфизма rs1614148 гена EGLN1. Для анализа результатов 1096 образцов были использованы ДНК-чипы HumanOmni1-Quad BeadChips (Illumina Inc., США) согласно инструкции производителя, как было описано ранее [19].

Исследование фенотипических показателей. Определение МПК у гребцов-академистов проводили в teste со ступенчато повышающейся нагрузкой на механическом гребном эргометре PM 3 (Concept II, США). У спортсменов, занимающихся лыжными гонками, биатлоном, лыжным двоеборьем, спортивной – на тренажере Saturn (HP Cosmos, Германия). МПК у конькобежцев, велосипедистов определяли с помощью теста со ступенчато повышающейся нагрузкой на велоэргометре с электромагнитным сопротивлением Ergoselect 200K (Ergoline, Германия). Определение МПК у гребцов-байдарочников проводили с помощью теста со ступенчато повышающейся нагрузкой на гребном тренажере конструкции Г.М. Ефремова с подвижной платформой и противовесом, моделирующим величину сопротивления водной среды. МПК определяли с использованием системы газоанализа MetaLyzer II и MetaMax 3B (Cortex, Германия), брали усредненные за последние 30 с каждой ступени теста показатели газообмена.

Протокол нагрузки, использованный у всех испытуемых, был одинаковым и представлял собой плавно возрастающую нагрузку. На тренажере Saturn: первые 2 мин отмечали плавное увеличение скорости от 0 до 7 км/ч, в дальнейшем скорость плавно возрастала на 1 км/ч каждую минуту.

Таблица 1. Общая характеристика спортсменов, принявших участие в анализе ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма rs1614148 гена EGLN1 с фенотипическими показателями ($M \pm m$)

| Показатель | МПК ($n = 259$) | | | | Гематология ($n = 240$) | | | |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | выносливость | | сила/скорость | | выносливость | | сила/скорость | |
| | муж ($n = 86$) | жен ($n = 54$) | муж ($n = 74$) | жен ($n = 45$) | муж ($n = 56$) | жен ($n = 33$) | муж ($n = 81$) | жен ($n = 70$) |
| Возраст, лет | 20.7 ± 5.3 | 21.4 ± 4.7 | 18.1 ± 3.7 | 19.4 ± 5.1 | 20.3 ± 4.7 | 19.9 ± 4.1 | 20.3 ± 4.9 | 17.9 ± 4.3 |
| Рост, см | 180.3 ± 12.2 | 168.9 ± 6.9 | 179.5 ± 8.5 | 172.1 ± 6.9 | 180.9 ± 11.2 | 166 ± 8.3 | 177.5 ± 12.4 | 166.9 ± 8.6 |
| Вес, кг | 72.1 ± 16.6 | 61.3 ± 9.1 | 69.7 ± 11.5 | 62.1 ± 9.2 | 72.9 ± 15.6 | 55.6 ± 8.3 | 70.5 ± 15.5 | 60.5 ± 11.2 |

Примечание: МПК – максимальное потребление кислорода. n – количество обследованных спортсменов.

Угол наклона беговой дорожки в ходе всего теста составлял 1 град. На эргометре *Concept 2* нагрузка начиналась с 50 Вт и увеличивалась каждые 2 мин (длительность ступени) на 30 Вт. Тест выполнялся до отказа.

Гематологические показатели определяли с помощью автоматических анализаторов *Systech XE2100* и *MEK 7222K* (*Systech Corporation*, Япония). Оценивали общее число эритроцитов (RBC, $10^9/\text{л}$), содержание гемоглобина (HGB, г/л), средний объем отдельного эритроцита (MCV, фл), гематокрит (HCT, %), среднее содержание и концентрацию гемоглобина в эритроците (MCH, пг и MCHC, г/л соответственно), содержание тромбоцитов (PLT, $10^9/\text{л}$). Забор венозной крови проводили натощак в утренние часы на следующий день после дня отдыха (без тренировок) с обязательным исключением курения и приема алкоголя непосредственно перед исследованием.

Методы статистической обработки. Статистические тесты проводили с использованием программы *STATISTICA* 10.0 (*StatSoft*, США). Проверку распределения непрерывных переменных проводили с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Значимость различий в частоте аллелей и генотипов между сравниваемыми выборками, а также соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). В случае статистически значимых различий силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (*Odds Ratio, OR*) с указанием 95% доверительного интервала (*confidence interval, CI*). Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Для выявления отдельного, а также сочетанного влияния факторов проводили многофакторный дисперсионный анализ *Factorial ANOVA* с выделением факторов: “генотип” (AA и AC + CC), “направленность физических нагрузок” (выносливость и сила/скорость), “квалификация” (высококвалифицированные (МСМК и ЗМС), квалифицированные (МС и КМС), спортивные разряды). Поскольку задачей исследования являлось изучение влияния полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* на аэробную работоспособность спортсменов, рассматривали только эффекты фактора «генотип» и взаимодействия, включающие этот фактор. При проведении множественных сравнений проводили апостериорный тест с поправкой Бонферрони. Непрерывные переменные (гематологические показатели и МПК) были представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка частот генотипов и аллелей в группах. Распределение генотипов

полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в общей группе спортсменов, а также во всех тестируемых группах отдельно ($p > 0.05$).

Частота генотипа AA была статистически значимо выше у спортсменов, тренирующих выносливость (стайеров) по сравнению со спортсменами скоростно-силовой направленности ($\chi^2 = 3.0$, $OR = 1.65$ (95% CI 0.97–2.80)), при сравнении с контрольной группой значимых различий не было. Также у стайеров частота генотипа AC была ниже по сравнению со спортсменами скоростно-силовых видов спорта ($\chi^2 = 3.51$, $OR = 0.77$ (95% CI 0.59–1.00)) и контрольной группой ($\chi^2 = 3.1$, $OR = 0.73$ (95% CI 0.52–1.01)) (табл. 2).

Также был проведен частотный анализ только у высококвалифицированных спортсменов (ЗМС + МСМК). Было установлено, что у стайеров статистически значимо превалирует частота аллеля rs1614148*А гена *EGLN1* по сравнению со спортсменами скоростно-силовой направленности (26.3% против 15.8%; $\chi^2 = 3.81$, $OR = 1.90$ (95% CI 1.04–3.49), $p = 0.025$), но не с контрольной группой (23.6%; $\chi^2 = 0.23$, $OR = 1.1$ (95% CI 0.72–1.8), $p = 0.31$).

Частота встречаемости аллелей полиморфизма rs1614148 гена *EGLN1* у российских спортсменов и у лиц контрольной группы соответствовала распределению аллелей у европейцев (данные проекта «1000 геномов», *Project Phase 3, Ensembl 2019*. <http://www.ensembl.org>). Встречаемость аллеля rs1614148*А в обследуемых группах спортсменов без учета их квалификации соответствовала 21%, в контрольной группе составила 23.7%. По данным литературы, распространность минорного аллеля в различных популяциях мира в среднем составляет 24%, у населения Южной и Восточной Азии снижается до 3.3%, тогда как наибольшая встречаемость аллеля *А установлена у латиноамериканцев (35.6%) (*UKB Neale v2 (2018)*, <https://genetics.opentargets.org/>).

Ассоциация аллелей и генотипов полиморфизма rs1614148 гена EGLN1 с фенотипическими признаками. Одним из основных показателей функционального состояния спортсмена, определяющим аэробную работоспособность, является максимальное потребление кислорода [2].

С помощью многофакторного дисперсионного анализа было установлено, что на уровень МПК у спортсменов влияли такие факторы, как “квалификация” ($F = 10.1$, $p = 0.001$), “направленность нагрузок” ($F = 19.3$, $p = 0.00003$), но при этом влияния фактора “генотип” на показатель не обнаружено ($F = 0.6$, $p = 0.43$).

У мужчин-спортсменов на МПК помимо фактора “квалификация” ($F = 13.5$, $p = 0.0003$), “направленность нагрузок” ($F = 4.8$, $p = 0.03$), установлено совместное влияние факторов

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1614148 гена EGLN1 у спортсменов и контрольной группы

| Группы спортсменов | <i>n</i> | Общая группа спортсменов | | | <i>p</i> ¹ | <i>p</i> ² | <i>p</i> ³ | частота минорного аллеля, % (абс. знач.) | <i>p</i> | |
|------------------------------------|----------|--------------------------|-------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|-------------|-------|
| | | CC | AC | AA | | | | | | |
| | | | | | | | | A | | |
| Виды спорта на выносливость | 376 | 64.36 (242) | 29.25 (110) | 6.38 (24) | | 0.04 | 0.03 | 0.15 | 21.01 (158) | 0.43 |
| Скоростно-силовые виды спорта | 933 | 61.2 (571) | 34.83 (325) | 3.96 (37) | | | | | 21.38 (399) | |
| Контроль | 284 | 58.30 (165) | 36.04 (102) | 5.65 (16) | 0.41 | 0.03 | 0.06 | 23.67 (134) | 0.13 | |
| Высококвалифицированные спортсмены | | | | | | | | | | |
| Виды спорта на выносливость | 59 | 55.9 (33) | 35.6 (21) | 8.5 (5) | | 0.24 | 0.08 | 0.034 | 26.3 (31) | 0.025 |
| Скоростно-силовые виды спорта | 73 | 72.6 (53) | 23.3 (17) | 4.1 (3) | | | | | 15.8 (23) | |

Примечание: *p*¹ – уровень значимости при сравнении частоты AA генотипа у стайеров и спортсменов скоростно-силовой направленности, а также контрольной группы; *p*² – уровень значимости при сравнении частоты AC генотипа у стайеров и спортсменов скоростно-силовой направленности, а также контрольной группы; *p*³ – уровень значимости при сравнении частоты CC генотипа у стайеров и спортсменов скоростно-силовой направленности, а также контрольной группы. *p* – уровень значимости при сравнении частот аллелей у стайеров и спортсменов скоростно-силовой направленности, а также контрольной группы.

“квалификация+генотип” ($F = 4.2, p = 0.04$). У высококвалифицированных спортсменов носителей генотипа rs1614148 AA уровень МПК составил 73.2 ± 8.13 мл/мин, у лиц с *C аллелем – 63.06 ± 6.87 мл/мин (CC и AC генотипы, $n = 26, p = 0.047$). У спортсменов уровня МС и КМС, имеющих AA генотип, МПК составил 67.75 ± 0.35 мл/кг/мин, у обладателей аллеля *C (CC и AC генотипы) – 58.99 ± 9.84 мл/кг/мин ($n = 48, p = 0.21$). У спортсменов-разрядников, имеющих аллель *C в своем генотипе, МПК составил 49.01 ± 7.37 мл/мин/кг, и у обладателей генотипа AA – 49.75 ± 8.09 мл/мин/кг ($n = 86, p = 0.84$).

Полиморфизм rs1614148 (AA, AC или CC) гена EGLN1 объяснял 0.07% дисперсии МПК как основной эффект ($p = 0.046$) и 0.26% дисперсии как эффект взаимодействия ($p = 0.031$).

В исследовании *T.D. Brutsaert et al.* [13] было показано, что значение МПК в зависимости от носительства генотипов полиморфизма rs1769793 гена EGLN1 имело статистически значимое отличие: генотип TT = 34.16 ± 0.98 мл/мин/кг, генотипы CT = 31.98 ± 0.40 мл/мин/кг, и CC = 30.50 ± 0.53 мл/мин/кг.

В исследовании *G. Liu et al.* [14] было установлено, что аллель rs1769793*T (EGLN1) снижает

экспрессию гена EGLN1 в скелетных мышцах и гиппокампе человека, что в свою очередь способствует более высокой транскрипционной активности HIF-1α и обеспечивает повышенную аэробную работоспособность организма при гипоксии. Согласно данным портала GTEx, аллель rs1614148*T (EGLN1) также приводит к снижению экспрессии гена в различных тканях человека: цельной крови ($p = 4.5e-9$), в коже (голень) ($p = 0.000001$), в по-перечной ободочной кишке ($p = 0.00004$), в мышцах ($p = 0.000071$) (<https://gtexportal.org/home/snp/rs1614148>). В связи с этим можно предположить, что обнаруженное нами повышение МПК у спортсменов-мужчин, имеющих генотип AA (EGLN1) обусловлено, в том числе, снижением экспрессии гена EGLN1, и как следствие, ускоренными адаптивными изменениями в клеточном метаболизме [20].

Средние значения гематологических показателей у спортсменов с учетом генотипов полиморфизма гена EGLN1 независимо от их специализации и квалификации представлены в табл. 3.

У спортсменов-мужчин при включении в анализ факторов “квалификация” и “направленность нагрузок” было установлено, что на все изучаемые показатели крови оказывал влияние фактор

Таблица 3. Гематологические показатели у спортсменов при разных генотипах полиморфизма rs1614148 гена EGLN1 ($M \pm m$)

| Показатель | Генотип AA | | Генотип AC | | Генотип CC | |
|-------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | муж. (n = 7) | жен. (n = 7) | муж. (n = 47) | жен. (n = 32) | муж. (n = 80) | жен. (n = 57) |
| HGB, г/л | 158.3 ± 10.3 | 141.3 ± 12.9 | 154.38 ± 13.0 | 137.2 ± 15.1 | 154.7 ± 10.6 | 136.2 ± 20.4 |
| RBC, 10 ⁹ /л | 5.2 ± 0.25 | 4.6 ± 0.4 | 5.1 ± 0.3 | 4.5 ± 0.5 | 5.0 ± 0.3 | 4.6 ± 0.3 |
| MCH, пг | 30.7 ± 1.5 | 30.9 ± 1.7 | 30.6 ± 1.7 | 30.3 ± 2.1 | 30.8 ± 1.3 | 30.3 ± 1.5 |
| MCHC, г/л | 342.7 ± 13.3 | 346.6 ± 14.6 | 342.8 ± 10.2 | 337.5 ± 11.0 | 344.0 ± 12.7 | 339.4 ± 11.9 |
| MCV, фл | 89.6 ± 6.4 | 89.4 ± 6.5 | 89.3 ± 6.3 | 89.9 ± 6.0 | 89.7 ± 5.2 | 88.9 ± 5.4 |
| HCT, % | 46.3 ± 4.6 | 40.9 ± 4.9 | 45.1 ± 4.6 | 40.8 ± 4.6 | 45.1 ± 3.7 | 40.7 ± 3.6 |
| PLT, 10 ⁹ /л | 266.9 ± 71.1 | 280.3 ± 95.3 | 238.5 ± 46.8 | 303.4 ± 70.9 | 252.8 ± 63.9 | 277.4 ± 59.8 |

“квалификация”, тогда как непосредственного влияния направленности нагрузок и полиморфизма rs1614148 гена EGLN1 обнаружено не было. Взаимодействие факторов “генотип + квалификация” оказало влияние только на MCV ($F = 2.76$, $p = 0.03$). Наибольшее значение MCV было у спортсменов уровня МСМК и ЗМС, имеющих в своем генотипе аллель *C (AC и CC генотипы) (93.5 ± 3.2 фл и 93.2 ± 3.1 фл соответственно), что статистически значимо выше по сравнению со спортсменами, имеющими массовые спортивные разряды (AA 82.3 ± 5.0 фл, AC 83.18 ± 3.84 фл, CC 84.55 ± 3.27 фл, $p < 0.001$).

У спортсменов влияния фактора “генотип”, а также взаимодействия данного фактора с другими изучаемыми факторами установлено не было.

В нескольких исследованиях сообщалось, что были обнаружены полиморфизмы в гене EGLN1, ассоциированные с низкой концентрацией Hb [21, 22]. Тогда как для жителей Анд характерна, наоборот, относительно высокая концентрация Hb [23]. Y. Yasukochi *et al.* [23] установили, что у жителей Анд частоты гаплотипов EGLN1 коррелировали с уровнем гемоглобина независимо от пола или высоты над уровнем моря. Авторы предположили, что относительно высокие уровни гемоглобина у жителей Анд могут быть частично объяснены генетическими вариантами гена EGLN1.

Исследуемый полиморфизм rs1614148 гена EGLN1 находится в межгенной области. Буквенная замена С/A в данном локусе может играть важную роль в транскрипционной активности самого гена EGLN1, а также кодируемый белок EGLN1 может взаимодействовать с рядом других белков (в том числе HIF1A) или нуклеотидной последовательности, усиливая его активность (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EGLN1>). По крайней мере, данные портала GTEx указывают на то, что

полиморфизм rs1614148 является функциональным (влияет на экспрессию генов в различных тканях) (<https://gtexportal.org/home/snp/rs1614148>). Для лучшего понимания молекулярного механизма взаимосвязи данного генетического маркера с физиологическими особенностями спортсменов требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало ассоциацию генотипа rs1614148 AA гена EGLN1 с более высоким МПК у спортсменов-мужчин. Установлено преобладание аллеля rs1614148*А среди спортсменов, развивающих выносливость, независимо от их квалификации, по сравнению со спортсменами скоростно-силовой направленности. Ассоциаций полиморфизма rs1614148 гена EGLN1 с гематологическими параметрами, как у мужчин, так и у женщин обнаружено не было. Дисперсионный анализ в большинстве случаев не выявил влияния исследуемого полиморфизма на изучаемые показатели.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Исследование ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма с фенотипическими показателями проводили у ограниченного количества высококвалифицированных спортсменов. Для подтверждения ассоциации маркера с аэробной работоспособностью, а также для уменьшения доли ложноположительных ассоциаций следует провести дополнительные исследования полиморфного маркера rs1614148 гена EGLN1 на большей выборке спортсменов, а также необходимо воспроизведение результатов исследований на независимых выборках.

Стоит отметить, что однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с фенотипическими признаками и предрасположенностью к развитию

физических качеств, следует учитывать в системах многовариантного прогнозирования, поскольку они связаны с полигенным наследованием.

Финансирование работы. Работа частично выполнена в рамках государственного задания для ФГБОУ ВО “Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма” (Поволжский ГУФКСиТ, Казань) № 777-00022-24-01 (НИОКР 123100600294-2).

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 Поволжского государственного университета физической культуры, спорта и туризма (Казань), протокол № 2 от 26.05.2023 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dempsey J.A., Wagner P.D. Exercise-induced arterial hypoxemia // *J. Appl. Physiol.* 1999. V. 87. № 6. P. 1997.
2. Попов Д.В., Виноградова О.Л. Аэробная работоспособность: роль доставки кислорода, его утилизации и активации гликолиза // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43. № 1. С. 30.
3. Nielsen H.B., Bredmose P.P., Stromstad M. et al. Bicarbonate attenuates arterial desaturation during maximal exercise in humans // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 93. № 2. P. 724.
4. Vogiatzis I., Georgiadou O., Giannopoulou I. et al. Effects of exercise-induced arterial hypoxaemia and work rate on diaphragmatic fatigue in highly trained endurance athletes // *J. Physiol.* 2006. V. 572. Pt. 2. P. 539.
5. Grataloup O., Busso T., Castells J. et al. Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia // *Int. J. Sports. Med.* 2007. V. 28. № 3. P. 181.
6. Semenza G.L. Oxygen sensing, homeostasis, and disease // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. № 6. P. 537.
7. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. V. 92. № 12. P. 5510.
8. Semenza G.L. The genomics and genetics of oxygen homeostasis // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2020. V. 21. P. 183.
9. Corrado C. Fontana S. Hypoxia and HIF signaling: One axis with divergent effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 16. P. 5611.
10. Bai J., Li L., Li Y., Zhang L. Genetic and immune changes in Tibetan high-altitude populations contribute to biological adaptation to hypoxia // *Environ. Health Prev. Med.* 2022. V. 27. P. 39.
11. Lappin T.R., Lee F.S. Update on mutations in the HIF-EPO pathway and their role in erythrocytosis // *Blood Rev.* 2019. V. 37. P. 100590.
12. Бондарева Э.А., Блеер А.Н., Година Е.З. Поиск ассоциаций G/A – полиморфизма гена EPAS1 с уровнем максимального потребления кислорода у российских спортсменов // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 3. С. 120.
13. Brutsaert T.D., Kiyamu M., Elias Revollendo G. et al. Association of EGLN1 gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 116. № 48. P. 24006.
14. Liu G., Zhao W., Zhang H. et al. rs1769793 variant reduces EGLN1 expression in skeletal muscle and hippocampus and contributes to high aerobic capacity in hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. V. 117. № 47. P. 29283.
15. Semenova E.A., Hall E.C.R., Ahmetov I.I. Genes and Athletic Performance: The 2023 Update // *Genes (Basel)*. 2023. V. 14. № 6. P. 1235.
16. Sutter C.H., Laughner E., Semenza G.L. Hypoxia inducible factor 1alpha protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. V. 97. № 9. P. 4748.
17. Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998. V. 95. № 14. P. 7987.
18. Strocchi S., Reggiani F., Gobbi G. et al. The multifaceted role of EGLN family prolyl hydroxylases in cancer: going beyond HIF regulation // *Oncogene*. 2022. V. 41. № 29. P. 3665.
19. Semenova E.A., Zempo H., Miyamoto-Mikami E. et al. Genome-wide association study identifies CDKN1A as a novel locus associated with muscle fiber composition // *Cells*. 2022. V. 11. № 23. P. 3910.
20. Bouthelier A., Aragonés J. Role of the HIF oxygen sensing pathway in cell defense and proliferation through the control of amino acid metabolism // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2020. V. 1867. № 9. P. 118733.
21. Simonson T.S., Wei G., Wagner H.E. et al. Low hemoglobin concentration in Tibetan males is associated

- with greater high-altitude exercise capacity // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 14. P. 3207.
22. *Moore J.A., Hubbi M.E., Wang C. et al.* Isolated erythrocytosis associated with 3 novel missense mutations in the *EGLN1* gene // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020. V. 8. P. 2324709620947256.
 23. *Yasukochi Y., Nishimura T., Ugarte J. et al.* Effect of *EGLN1* genetic polymorphisms on hemoglobin concentration in andean highlanders // *Biomed Res. Int.* 2020. V. 2020. P. 3436581.

REFERENCES

1. *Dempsey J.A., Wagner P.D.* Exercise-induced arterial hypoxemia // *J. Appl. Physiol.* 1999. V. 87. № 6. P. 1997.
2. *Popov D.V., Vinogradova O.L.* [Aerobic performance: role of oxygen delivery and utilization, glycolytic flux] // *Usp. Fiziol. Nauk.* 2012. V. 43. № 1. P. 30.
3. *Nielsen H.B., Bredmose P.P., Stromstad M. et al.* Bicarbonate attenuates arterial desaturation during maximal exercise in humans // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 93. № 2. P. 724.
4. *Vogiatzis I., Georgiadou O., Giannopoulou I. et al.* Effects of exercise-induced arterial hypoxaemia and work rate on diaphragmatic fatigue in highly trained endurance athletes // *J. Physiol.* 2006. V. 572. Pt. 2. P. 539.
5. *Grataloup O., Busso T., Castells J. et al.* Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: Effect of exercise-induced arterial hypoxemia // *Int. J. Sports. Med.* 2007. V. 28. № 3. P. 181.
6. *Semenza G.L.* Oxygen sensing, homeostasis, and disease // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. № 6. P. 537.
7. *Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. V. 92. № 12. P. 5510.
8. *Semenza G.L.* The genomics and genetics of oxygen homeostasis // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2020. V. 21. P. 183.
9. *Corrado C., Fontana S.* Hypoxia and HIF signaling: One axis with divergent effects // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 16. P. 5611.
10. *Bai J., Li L., Li Y., Zhang L.* Genetic and immune changes in Tibetan high-altitude populations contribute to biological adaptation to hypoxia // *Environ. Health Prev. Med.* 2022. V. 27. P. 39.
11. *Lappin T.R., Lee F.S.* Update on mutations in the HIF-EPO pathway and their role in erythrocytosis // *Blood Rev.* 2019. V. 37. P. 100590.
12. *Bondareva E.A., Bleer A.N., Godina E.Z.* Search for associations between G/A polymorphism of the *EPAS1* gene and the maximal oxygen consumption in Russian athletes // *Human Physiology.* 2016. V. 42. № 3. P. 335.
13. *Brutsaert T.D., Kiyamu M., Elias Revollendo G. et al.* Association of *EGLN1* gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 116. № 48. P. 24006.
14. *Liu G., Zhao W., Zhang H. et al.* rs1769793 variant reduces *EGLN1* expression in skeletal muscle and hippocampus and contributes to high aerobic capacity in hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. V. 117. № 47. P. 29283.
15. *Semenova E.A., Hall E.C.R., Ahmetov I.I.* Genes and Athletic Performance: The 2023 Update // *Genes (Basel).* 2023. V. 14. № 6. P. 1235.
16. *Sutter C.H., Laughner E., Semenza G.L.* Hypoxia inducible factor 1alpha protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. V. 97. № 9. P. 4748.
17. *Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F.* Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998. V. 95. № 14. P. 7987.
18. *Strocchi S., Reggiani F., Gobbi G. et al.* The multifaceted role of EGLN family prolyl hydroxylases in cancer: going beyond HIF regulation // *Oncogene.* 2022. V. 41. № 29. P. 3665.
19. *Semenova E.A., Zempo H., Miyamoto-Mikami E. et al.* Genome-wide association study Identifies CDKN1A as a novel locus associated with muscle fiber composition // *Cells.* 2022. V. 11. № 23. P. 3910.
20. *Bouthelier A., Aragonés J.* Role of the HIF oxygen sensing pathway in cell defense and proliferation through the control of amino acid metabolism // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2020. V. 1867. № 9. P. 118733.
21. *Simonson T.S., Wei G., Wagner H.E. et al.* Low hemoglobin concentration in Tibetan males is associated with greater high-altitude exercise capacity // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 14. P. 3207.
22. *Moore J.A., Hubbi M.E., Wang C. et al.* Isolated erythrocytosis associated with 3 novel missense mutations in the *EGLN1* gene // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020. V. 8. P. 2324709620947256.
23. *Yasukochi Y., Nishimura T., Ugarte J. et al.* Effect of *EGLN1* genetic polymorphisms on hemoglobin concentration in andean highlanders // *Biomed Res. Int.* 2020. V. 2020. P. 3436581.

Association of the Polymorphic Marker rs1614148 of the *EGLN1* Gene with Aerobic Capacity of Athletes

**A. Z. Dautova^{a, *}, E. V. Valeeva^b, E. A. Semenova^{a, c}, F. A. Mavliev^a, A. A. Zverev^a,
A. S. Nazarenko^a, A. K. Larin^c, E. V. Generozov^c, I. I. Ahmetov^{b, c, d}**

^a*Volga Region State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan, Russia*

^b*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

^c*Lopukhin federal research and clinical center of physical-chemical medicine of federal medical biological agency,
Moscow, Russia*

^d*Liverpool John Moores University, Liverpool, UK*

^{*}*E-mail: dautova.az@mail.ru*

Recent studies have shown an association between the rs1614148 polymorphism of the Egl-9 family hypoxia-inducible factor 1 (*EGLN1*) gene and maximal oxygen consumption (VO_2) in untrained individuals. The association of this polymorphism with aerobic performance in athletes and with haematological parameters has not been previously investigated. The aim of this study was to investigate the association of the polymorphic marker rs1614148 of the *EGLN1* gene with aerobic performance and haematological parameters in athletes of different specialisations and qualifications. 1309 athletes specialised in different sports were studied (538 females 21.9 ± 4.1 years, 771 males 22.4 ± 4.8 years). At the time of the survey, 132 athletes had the qualification of Honoured Master of Sports (HMS), 331 – International Master of Sports (IMS), 444 – Master of Sports (MS), 257 – Candidate Master of Sports (CMS) and 145 – popular sports categories. The control group consisted of 284 non-athletes (44.5 ± 4.1 years). DNA was isolated from buccal epithelial cells or from venous blood leukocytes. Genotyping was performed by real-time PCR or microarray analysis. Athletes were assessed for aerobic performance using spiroergometry ($n = 259$) and haematological parameters were determined ($n = 240$). A predominance of the rs1614148*A allele was found both in highly qualified athletes and in the general group of endurance athletes (stayers) compared to speed athletes (26.3% versus 15.8%, $\chi^2 = 3.81$, OR = 1.90, $p = 0.025$). An association of the rs1614148 AA genotype of the *EGLN1* gene with higher BMD ($p = 0.047$) was observed in the IMS and HMS group, which is consistent with literature data. No effect of the *EGLN1* gene polymorphism on haematological parameters was found. Thus, the rs1614148*A allele predominates in the group of stayers, which may be due to its association with high aerobic capacity.

Keywords: polymorphism, gene, genotype, hypoxia, endurance, hematological parameters, maximum oxygen consumption, highly skilled athletes.

УДК 602.68:57.083

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАНТОМНЫХ БОЛЕЙ

© 2024 г. М. А. Мягкова¹, З. В. Боброва¹, С. Н. Петроченко^{1,*}, А. С. Крылов², И. А. Мосейкин³

¹Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Московская обл., Россия

²ООО “ДИАНАРК”, Москва, Россия

³Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

*E-mail: dianark777@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2024 г.

После доработки 30.07.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

Проведено сравнительное определение иммунологических показателей, естественных антител (е-Ат) к регуляторам основных систем биохимического гомеостаза: β -эндорфину, серотонину, дофамину, гистамину, орфанину, ангиотензину, ГАМК, глутамату, брадикинину, вазопрессину, тромбину, α_2 -макроглобулину у лиц с фантомным болевым синдромом (ФБС), полученным при ампутации после ранения. В соответствии с установленным диагнозом обследована группа из 14 чел., для которых выявлены особенности распределения иммунологических показателей. Для каждого обследованного пациента определен индивидуальный иммунопрофиль специфических е-Ат. Для всех участников исследования установлено достоверное увеличение уровня антител к серотонину, гистамину и ангиотензину, отражающих степень проявления ФБС, которое не зависит от самооценки обследуемого лица. Определение роли регуляторов биохимического гомеостаза в развитии фантомных болей показало, что при высокой, умеренной и слабой степени выраженности ФБС активированы системы биогенных аминов и ангиотензинергическая. Снижение интенсивности ФБС нормализует отклонения всех иммунологических показателей. Уровень е-Ат для болевой (β -эндорфин) и противоболевой (орфанин) систем значимы только при низком ФБС. Мониторинг индивидуального профиля е-Ат к эндогенным регуляторам позволяет получить объективную картину болевого статуса организма пациента. Выраженность боли, оцененная по различным шкалам, может не иметь связи со степенью дисбаланса этих систем, с нейрофизиологическими и другими характеристиками проявления боли.

Ключевые слова: естественные антитела к эндогенным регуляторам, иммуноферментный анализ, фантомная боль, оценка болевого синдрома, визуально-аналоговая шкала.

DOI: 10.31857/S0131164624060073 **EDN:** AFVGKW

Синдром фантома с болью относится к одному из самых сложных хронических болевых синдромов, с трудом поддающемуся терапии. По данным исследований, фантомные боли возникают у 50–80% пациентов после ампутации конечностей [1–3]. Понимание механизмов развития фантомного болевого синдрома (ФБС) постоянно трансформируется. Предположение о главенствующей роли неврином, образующихся на концах пересеченных нервов, не оправдалось, поскольку их удаление не оказывало существенного лечебного эффекта. Следующая теория, предполагающая ответственными за генерацию болевых импульсов спинальные нервы, была опровергнута безрезультатностью операций по перерезке указанных нервных стволов [4, 5]. Сложности лечения обусловливают высокую

актуальность создания новых способов объективной диагностики и профилактики фантомов. Это позволит отслеживать динамику болевого синдрома, эффективность лечебного процесса. В настоящее время существующие методы оценки болевых ощущений подразделяются на “субъективные” (различные опросники), “субъективно-объективные” (алгометрия) и “объективные”. Это – электрофизиологические методы, “визуализация” боли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), биохимические методы [6]. ФБС имеет хроническое продолжительное течение, является следствием нарушений механизмов поддержания гомеостаза организма, который на молекулярном уровне характеризуется состоянием системы эндогенных биорегуляторов (ЭБ), обеспечивающих

биохимическое равновесие [7]. Этот процесс сопровождается нейроиммунным взаимодействием, основанным на связи механизмов регуляции болевой чувствительности, и работой иммунокомпетентных клеток организма [7–9]. В последнее десятилетие накоплен значительный фактический материал, который убедительно свидетельствует о существенной роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов [10]. Изменение иммунологических показателей, специфических естественных антител к ряду эндогенных биорегуляторов (ЭБ) происходит при дурсалгиях различного генеза [11]. В настоящее время разработаны аналитические методы измерения уровня естественных антител (e-Ат), характеризующих состояние системы эндогенных биорегуляторов, участвующих в молекулярных механизмах, которые обеспечивают биохимическое гомеостатическое равновесие [7]. Совокупность e-Ат отражает и регулирует индивидуальный молекулярно-клеточный состав организма. Их содержание находится в прямой зависимости от уровня эндогенных мишней. Установлено, что свойства указанных иммунологических маркеров претерпевают изменения в качественном и количественном отношении, на самых ранних стадиях возникновения заболевания [7, 12, 13]. Определение факторов нейрогуморальной регуляции, участвующих в передаче болевого сигнала, является перспективной основой для разработки диагностического метода объективизации боли.

Цель работы заключалась в определении иммунологических маркеров – уровня естественных антител к регуляторам основных биохимических систем, включая торможение и возбуждение, опиатной и антиопиатной, биогенных аминов, ренин-ангиотензиновой, белкам гемостаза в сыворотке крови лиц, страдающих фантомным болевым синдромом, полученным при хирургической ампутации после минно-взрывного ранения установлении прогностической роли данных показателей в объективизации болевого статуса пациента.

МЕТОДИКА

Настоящая работа была выполнена на базе клинико-диагностической лаборатории “ДИАНАРК” г. Москвы (лицензия № ЛО41-01137-77/00369646 от 09.12.2014 г.). Материалы для исследования предоставлены госпиталем ФГБУ “НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневского” МО России (г. Красногорск). Было проведено обследование 14 пациентов-военнослужащих в возрасте от 29 до 37 лет (средний возраст 32.0 ± 0.7 года), проходивших лечение после полученного в результате боевых действий минно-взрывного ранения (6–8 мес. назад), приведшего к ампутации конечности. В последующем проведенная хирургическая операция вызвала у пациентов развитие фантомных болей различной

степени тяжести. В данный момент пациенты находятся на стадии подготовки к протезированию. Оценку степени болевого синдрома, проводили по визуально-аналоговой шкале ВАШ, с учетом субъективных данных обследованных пациентов [6]. На отрезке прямой с 10 делениями больные отмечали интенсивность боли. Ноль соответствовал полностью отсутствию боли, слабая боль – 0–2 балла, умеренная боль – 2.1–4 балла, сильная боль – 4.1–6 баллов, сильнейшая боль – 6.1–8 баллов, невыносимая боль – 8.1–10 баллов.

Забор образцов крови для анализа (5 мл) осуществляли у всех пациентов при поступлении в стационар на госпитализацию. Для получения сыворотки пробирки с образцами центрифугировали в течение 5 мин при 3000 об./мин (центрифуга *Centrifuge CM-6M, ELMILtd*, Латвия). Далее образцы крови хранили при температуре -20°C до момента тестирования. Для сравнения показателей использовали группу контроля из 14 здоровых человек, не испытывающих симптомы болевого синдрома, одинакового возраста с обследуемыми участниками эксперимента. При проведении иммунохимических исследований применяли твердофазный метод иммуноферментного анализа (ИФА) определения антител к регуляторам основных систем биохимического гомеостаза (β -эндорфину, серотонину, дофамину, гистамину, орфанину, ангиотензину, ГАМК, глутамату, брадикинину, вазопрессину, тромбину, α_2 -макроглобулину) в сыворотке крови человека. Метод включает следующие этапы: иммобилизацию комплекса синтетического антигена, состоящего из коньюгата производного указанного выше гаптена с полимерным носителем на полистирольном планшете (*Nunc*, Дания); последующее связывание полученного антигена со специфическими антителами анализируемого образца; выявление образовавшегося иммунного комплекса с помощью антивидовых антител, меченных пероксидазой хрина; измерение ферментативной активности в образовавшемся иммунном комплексе. Для проведения ИФА использовали “Набор реагентов для иммуноферментного определения антител к эндогенным биорегуляторам в сыворотке крови “АДИМУСТАТ®” (РУ № РЗН 2022/19268, “ДИАНАРК”, Россия). Синтез коньюгированных антигенов и условия проведения анализа выполняли в соответствии с разработанной нами ранее схемой [14].

Статистическую обработку результатов выполнили с применением пакета программ *SPSS* 19.0 для научных исследований. Для оценки результатов выбрали значение величины средней арифметической (M), стандартной ошибки (m). Использовали при обработке данных критерии Пирсона, Стьюдента–Уэлча (t). Гипотезы принимали с достоверностью 95% ($p = 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено определение иммунологических показателей, отражающих функциональное состояние регуляторов биохимического гомеостаза, в группе обследованных пациентов-военнослужащих, находящихся на лечении после полученного минно-взрывного ранения, приведшего к ампутации конечности. Выбранные для анализа эндогенные молекулы являются универсальными маркерами психофизиологического здоровья человека, а отклонение их уровня от нормы может свидетельствовать о текущем состоянии и рисках начала заболевания.

Установлено, что изменение уровней специфических антител к эндогенным регуляторам (β -эндорфину, серотонину, дофамину, гистамину, орфанину, антиотензину, ГАМК, глутамату, брадикинину, вазопрессину, тромбину, α_2 -макроглобулину) является индивидуальным, и каждый пациент обладает характерным иммунопрофилем (табл. 1).

В механизмах развития боли участвуют медиаторные системыmonoаминовой природы [15, 16]. Так, для всех обследованных лиц отмечено достоверное увеличение уровня e-Ат к серотонину. В случае гистамина исключением являются результаты анализа пациентов № 7, 13 и 14, для которых отмечена лишь тенденция к повышению. Показатель

Таблица 1. Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) определения уровня естественных антител (e-Ат) в группе обследованных пациентов

| Пациент № п/п | Показатели уровня естественных антител (ОП ₄₅₀ ИФА) в сыворотке крови обследуемых пациентов | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|-------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | β -эндорфин | Серотонин | Дофамин | Гистамин | Орфанин | Антиотензин II | ГАМК | Глутамат | Брадикинин | Вазопрессин | Тромбин | α_2 -макроглоб |
| № 1 | 0.87 | 1.38** | 0.98* | 0.97* | 1.23** | 1.15* | 0.97 | 1.02 | 0.97 | 0.89 | 0.97 | 0.89 |
| № 2 | 0.87 | 1.46** | 1.12* | 1.05* | 1.13* | 1.25* | 1.22* | 1.25* | 0.81 | 0.92 | 1.09* | 0.85 |
| № 3 | 1.28** | 1.93** | 1.64** | 1.31** | 1.45** | 1.64* | 1.43* | 1.46* | 1.55* | 1.48* | 1.61** | 1,38* |
| № 4 | 0.91* | 1.45** | 1.09* | 1.11* | 0.97 | 1.23* | 1.14* | 1.17* | 0.92 | 0.89 | 1.01* | 0.87 |
| № 5 | 0.88 | 1.74** | 1.38** | 1.37** | 1.52** | 1.41* | 1.51** | 1.62* | 0.99 | 1.02* | 1.09* | 0.89 |
| № 6 | 1.81** | 2.31** | 1.89** | 2.11** | 1.89* | 2.29* | 2.22* | 1.99** | 1.02* | 1.15* | 1.07* | 1.21** |
| № 7 | 0.61 | 1.11* | 0.89 | 0.69 | 0.65 | 0.78 | 0.85 | 0.91 | 0.73 | 0.78 | 0.86 | 0.74 |
| № 8 | 0.75 | 1.16* | 0.89 | 0.97* | 0.96 | 1.02* | 0.96 | 0.96 | 0.81 | 0.87 | 0.91 | 0.88 |
| № 9 | 0.91* | 1.42** | 0.96 | 1.18* | 0.86 | 0.95* | 0.98 | 1.07 | 0.93 | 0.95 | 0.97 | 0.91 |
| № 10 | 0.48 | 0.64 | 0.71 | 0.73 | 0.66 | 0.66 | 0.91 | 0.73 | 0.68 | 0.81 | 0.91 | 0.73 |
| № 11 | 0.91* | 1.69** | 1.53** | 1.09** | 1.14** | 1.79** | 1.21** | 1.31** | 0.87 | 0.93 | 0.97 | 0.94 |
| № 12 | 0,79 | 1.49** | 1.14** | 0.99* | 0.91 | 1.16** | 0.61 | 0.93 | 0.89 | 0.78 | 0.93 | 0.75 |
| № 13 | 0.61 | 1.21** | 0.96 | 0.89 | 0.79 | 1.01** | 0.81 | 0.81 | 0.77 | 0.91 | 0.94 | 0.79 |
| № 14 | 0.66 | 1.01** | 0.95 | 0.76 | 0.82 | 1.23** | 0.86 | 0.93 | 0.98 | 1.01** | 0.99 | 0.93 |
| Группа контроля, <i>n</i> = 10 | 0.59 \pm 0.17 | 077 \pm 0.18 | 0.79 \pm 0.15 | 0.62 \pm 0.16 | 0.84 \pm 0.14 | 0.62 \pm 0.18 | 0.91 \pm 0.15 | 0.92 \pm 0.16 | 0.71 \pm 0.15 | 0.72 \pm 0.17 | 0.81 \pm 0.13 | 0.69 \pm 0.18 |

Примечание: ОП – оптическая плотность. * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ по отношению к норме.

е-Ат к дофамину увеличен только для пациентов № 1–6, 11 и 12, а для остальных лиц изменения не достоверны.

Ряд эндогенных биорегуляторов, такие как пептиды орфанин и β -эндорфин, связаны с передачей болевого сигнала и относятся к ноцицептивной (НЦС) и антиноцицептивной (АНЦС) системам [17]. У пациентов обследованной группы отмечено достоверное повышение уровня е-Ат к орфанину для лиц группы № 1–6 и 11, а для показателя е-Ат к β -эндорфину достоверное увеличение наблюдалось лишь у пациентов № 3, 4, 6, 9 и 11.

Для половины пациентов обследуемой группы № 2–6 и 11 обнаружено увеличение значений показателей е-Ат тормозных и возбуждающих медиаторов (ГАМК и глутамат), которые влияют на проводимость болевого импульса и обеспечивают энергетический ресурс организма. Учитывая

тесную связь биохимических превращений указанных веществ при метаболизме, положительным является факт сбалансированного одновременного изменения этих показателей.

Проведенный анализ иммунологических показателей для пептидов ренин-ангиотензиновой системы позволил установить наиболее значимые изменения для уровня е-Ат к ангиотензину для всех обследованных лиц за исключением пациента № 7. Эндогенный регулятор ангиотензин может модулировать восприятия боли, за счет изменения стенки сосудов. В случае брадикинина, являющегося одним из медиаторов боли и воспаления, достоверное увеличение е-Ат наблюдали для пациентов № 3 и 6. Для показателей е-Ат к вазопрессину получены результаты аналогичные для е-Ат к брадикинину, которые лишь дополняют пациенты № 5 и 14. Для белков регуляторов гемостаза

Таблица 2. Сравнение показателей шкалы ВАШ с результатами иммуноферментного анализа (ИФА) в обследованной группе пациентов

| Пациент № п/п | Показатель ВАШ (бал) | Иммунологический показатель (отклонения в %) | | | | | | | |
|---------------|-------------------------|--|-----------|----------|-------------------|--------|----------|----------------|---------|
| | | Дофамин | Серотонин | Гистамин | β -эндорфин | ГАМК | Глутамат | Ангиотензин II | Орфанин |
| № 1 | 6.1–8 | 13.9↑ | 55.1↑ | 40.6↑ | 29.8↑ | N | 4.1↑ | 61.9↑ | 32.3↑ |
| № 2 | 0–2 | 30.2↑ | 64.0↑ | 52.2↑ | 29.8↑ | 23.2↑ | 27.5↑ | 76.1↑ | 21.5↑ |
| № 3 | 0–2 | 90.7↑ | 116.8↑ | 89.9↑ | 91.0↑ | 44.4↑ | 48.9↑ | 130.9↑ | 55.9↑ |
| № 4 | 2.1–4 | 26.7↑ | 62.9↑ | 60.9↑ | 35.8↑ | 15.1↑ | 19.4↑ | 73.2↑ | 4.31↑ |
| № 5 | 2.1–4 | 60.5↑ | 95.5↑ | 98.5↑ | 31.3↑ | 52.5↑ | 65.3↑ | 98.6↑ | 63.4↑ |
| № 6 | 0–2 | 119.8↑ | 159.5↑ | 205.8↑ | 170.1↑ | 124.2↑ | 103.1↑ | 222.5↑ | 103.2↑ |
| № 7 | 2.1–4 | 3.5↑ | 24.7↑ | N | N | N | N | 9.1↑ | 14.6↓ |
| № 8 | 4.1–6 | 4.5↓ | 6.0↓ | 10.3↑ | 8.0↓ | 7.3↓ | 8.3↓ | 4.9↓ | 7.3 ↓ |
| № 9 | 0–2 | 11.4↑ | 59.5↑ | 71.0↑ | 35.8↑ | N | 9.2↑ | 33.8↑ | N |
| № 10 | 2.1–4 | 2.74↑ | 14.67↓ | 5.8↑ | 9.43↓ | N | 12.05↓ | N | 13.16↓ |
| № 11 | 0–2 | 77.91↑ | 89.89↑ | 57.97↑ | 35.82↑ | 22.22↑ | 33.67 | 152.11↑ | 22.58↑ |
| № 12 | 6.1–8 | 32.56↑ | 67.42↑ | 43.48↑ | 17.91↑ | 28.24↓ | N | 63.38↑ | N |
| № 13 | 2.1–4 | 11.63↑ | 35.96↑ | 28.99↑ | N | N | N | 42.25↑ | N |
| № 14 | 2.1–4 | 10.47↑ | 13.48↑ | N | N | N | N | 73.24↑ | N |

Примечание: ↑ – увеличение показателя при сравнении со значениями контроля; ↓ – снижение показателя при сравнении со значениями контроля. N – не отличается от нормы.

отмечено повышение уровня е-Ат в случае тромбина у пациентов № 2-6, а в случае α_2 -магноглобулина — № 3 и 6.

Таким образом, на данном этапе исследования для оценки “болевого статуса” пациентов наиболее информативными являются результаты ИФА определения следующих иммунологических показателей – е-Ат к: дофамину, серотонину, гистамину, β -эндорфину, ГАМК, глутамату, ангиотензину II, орфанину.

Для оценки интенсивности выраженности боли провели сравнительный анализ уровня е-Ат и показателей шкалы самооценки ВАШ.

Иммунологические показатели для исследуемых е-Ат рассчитаны в процентах, и представлены как разница отклонения значений оптической плотности (ОП) в ИФА от контрольных величин у каждого обследованного пациента. Показатели шкалы ВАШ выражены в балах (табл. 2).

Согласно шкале самооценки, для обследованных лиц зарегистрирован различный уровень чувствительности к фантомной боли. У пациентов № 1 и 12 отмечена сильнейшая боль, далее пациенты № 4, 5, 7, 10, 13, 14 характеризовались показателем умеренной боли, а для пациента № 8 отмечена сильная боль, оставшиеся пациенты № 2, 3, 6, 9, 11 имели слабую боль или ее отсутствие.

Анализ представленных в табл. 2 данных показал, что для пациентов № 1 и 10 с высоким уровнем ФБС наиболее значимыми являются показатели для е-Ат к серотонину и ангиотензину. При снижении проявления ФБС (пациент № 8) отмечается небольшое по сравнению с нормой понижение колебаний по всем исследуемым иммунологическим показателям. Для пациентов № 4, 5, 7, 10, 13, 14, имеющих умеренный ФБС, установлено, что показатели е-Ат могут быть либо одновременно повышенны дляmonoаминовой (серотонин, гистамин, дофамин) и ренин-ангиотензиновой (ангиотензин) системы, либо, в случае пациентов № 7, 13, 14, показатели близки к норме. При слабом проявлении ФБС (пациенты № 2, 3, 6, 9 и 11) наиболее значимым является уровень е-Ат к гистамину, серотонину и ангиотензину. Изменение показателей е-Ат к орфанину и β -эндорфину, участвующих в регуляции НЦС и АНЦС, обнаружено для пациентов № 3 и 6, с низким уровнем ФБС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки развития фантомного болевого синдрома проводили определение иммунологических показателей, включающее иммуноферментное измерение е-Ат к эндогенным медиаторам, участвующих в регуляции передачи болевого импульса. По современным научным представлениям, антитела к эндогенным регуляторам боли рассматриваются

как фактор обратной связи взаимодействия центральной нервной системы (ЦНС) и иммунной системы [18]. С помощью специфичных антител происходит иммуномодуляция активности системы болевой проводимости [13]. Известно, что хроническую боль сопровождают стресс и эмоциональное напряжение. Они вызывают повышение секреции биогенных аминов в крови, которые играют ведущую роль в патогенезе болезненных и стрессовых состояний [19, 20]. Установлено, что концентрация серотонина обратно пропорциональна интенсивности хронической боли, уровень дофамина и серотонина повышается после курса массажа у пациентов с болями. Эксперименты на животных показали, что гистамин играет важную роль при спонтанной невропатической боли [12, 13, 15, 16]. Согласно результатам проведенного исследования, содержание специфических антител к серотонину, гистамину повышенено у всех обследованных лиц, а для дофамина достоверное изменение выявлено у пяти пациентов, для остальных отмечена тенденция к повышению уровня е-Ат. По-видимому, такое распределение связано с индивидуальной психоэмоциональной реакцией на уровень боли и эффективность его купирования. Подтверждением этому служат литературные данные об увеличенной продукции катехоламинов при болевом синдроме и снижении их выработки после противоболевой терапии [12, 13]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов уже сформировался дисбаланс медиаторов, и иммунная система ответила на это повышенной продукцией е-Ат к регуляторам боли.

В норме возникающая боль эффективно контролируется эндогенными механизмами НЦС и АНЦС, представителями которых являются пептиды [21, 22]. Нейропептид β -эндорфин образуется в клетках ЦНС, являясь эндогенным лигандом опиоидных рецепторов, участвует в устраниении отрицательных эмоций и боли. Орфанин принадлежит к классу опиоидных пептидов, обеспечивает анальгезию в спинном мозге, регулирует высвобождение гормонов гипофиза в покое и при стрессе. Обнаружены изменения содержания в крови регуляторных пептидов: β -эндорфина, орфанина у людей, страдающих различными формами болевого синдрома [12, 18]. Анализируя полученные в работе результаты, можно отметить, что у половины обследованных пациентов в сыворотке крови происходит в различной степени повышение уровня антител к β -эндорфину, орфанину, но процесс не сопровождается одновременным изменением двух показателей. В физиологических условиях система, проводящая боль, сбалансирована комплексом противоболевой системы. Они функционируют содружественно и контролируют активность структур, участвующих в восприятии, проведении и анализе болевых сигналов. Активизация НЦС

под влиянием многообразных ноцицептивных раздражителей всегда стимулирует АНЦС, что ограничивает болевое ощущение и многочисленные поведенческие, вегетативные и метаболические реакции организма, способствуя более быстрому и эффективному восстановлению нарушенных структур и функций [18]. Индивидуальные различия в изменении иммунологических показателей для β -эндорфина, орфанина в обследованной группе пациентов свидетельствует о дисбалансе в системах.

Фантомная боль является сложным патологическим комплексом, в который вовлекаются периферические, спинальные и центральные отделы нервной системы [2, 23]. Значительная роль в этом процессе принадлежит перевозбуждению центральных нервных структур. Для половины пациентов обследуемой группы № 1–5 обнаружено увеличение значений показателей е-Ат тормозных и возбуждающих медиаторов (ГАМК и глутамат), которые участвуют в проводимости болевого сигнала [12, 18, 24]. Важно отметить, что оба показателя имеют однонаправленное изменение, это связано с их метаболизмом. Данный положительный факт свидетельствует о сбалансированности работы систем торможения и возбуждения.

Характерным показателем для всех пациентов обследованной группы является достоверное увеличение уровня антител к ангиотензину. Согласно литературным данным, ренин-ангиотензиновая система принимает определенное участие в реализации восприятия боли. Изучение связи болевой чувствительности у здоровых людей с наличием редких вариантов генов показало, что в значительной мере они принадлежат ангиотензинергической системе [25, 26]. Пептиды брадикинина и вазопрессина являются биологически активными молекулами, участвующими в проводимости болевой пульсации при воспалении. Известно, что брадикинин активирует сигнальный каскад, приводящий к возникновению боли при травме [27]. В плане регуляции кровяного давления физиологическая функция этих пептидов связана с ангиотензином. К указанным ранее регуляторам обнаружено увеличение уровня е-Ат лишь у незначительного числа обследованных лиц. Аналогичные данные получены и для белков регуляторов гемостаза. Результаты эксперимента свидетельствуют о неоднородной вовлеченности различных систем биохимической регуляции развития болевого синдрома. Это может быть связано с индивидуальными особенностями организма, длительностью болевого процесса и возможной степенью компенсации иммунологическими механизмами.

В настоящее время для оценки выраженности боли используют различные шкалы самооценки боли. Их легко, быстро и просто применять на практике. Однако эти методы являются

субъективными, так как отражают общее восприятие боли пациентом, не выделяют ноцицепцию как таковую и не учитывают вклада других систем. Проводя оценку роли регуляторов той или иной системы биохимического гомеостаза в развитии фантомных болей, можно предположить, что при высокой, умеренной и слабой степени выраженности ФБС активированы системы биогенных аминов и ангиотензинергическая. По мере снижения интенсивности ФБС отмечена нормализация отклонения иммунологических показателей для всех исследуемых регуляторов. Изменения показателей НЦС и АНЦС наиболее значимо только при низком ФБС. Исследования последних лет показывают, что при развитии боли происходит множество реакций, не осознаваемых человеком, которые в итоге влияют как на интенсивность боли, так и на процесс ее хронизации. Важная роль при этом отводится нейроиммунным взаимодействиям. Также отмечается, что выраженная боли, оцененная по различным шкалам, может не иметь связи со степенью дисбаланса этих систем, с нейрофизиологическими и другими характеристиками проявления боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлены особенности распределения иммунологических показателей е-Ат к регуляторам основных систем биохимического гомеостаза. Установлено, что каждый обследуемый пациент обладает индивидуальным иммунопрофилем, но для всех участников эксперимента характерно увеличение уровня е-Ат к серотонину, гистамину и ангиотензину. Определение указанных показателей отражает хронизацию болевого синдрома, но не зависит от самооценки степени выраженности фантомной боли. Мониторинг индивидуального профиля е-Ат к эндогенным регуляторам позволяет получить объективную картину болевого статуса организма пациента, а это в свою очередь даст возможность выбора эффективной, персональной лечебной программы.

Финансирование работы. Работа выполнена в соответствии с исследованием согласно Госреегистрации № 01200952666.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным Биоэтическим комитетом Института физиологически активных веществ РАН (Черноголовка, Московская область), протокол № 396/10 от 25.10.2023 г.

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

преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Осипова Н.А., Собченко Л.А. Постампутационный фантомный болевой синдром: медицинские и социальные проблемы // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 6. С. 41.
2. Jackson M.A., Simpson K.H. Pain after amputation / Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain // Br. J. Anaesth. 2004. V. 4. № 1. P. 20.
3. Hsiao A.F., York R., Hsiao I. et al. A randomized controlled study to evaluate the efficacy of noninvasive limb cover for chronic phantom limb pain among veteran amputees // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2012. V. 93. № 4. P. 617.
4. Rusanescu G., Mao J. Immature spinal cord neurons are dynamic regulators of adult nociceptive sensitivity // J. Cell. Mol. Med. 2015. V. 19. № 10. P. 2352.
5. Moura V.L., Faurot K.R., Gaylord S.A. et al. Mind-body interventions for treatment of phantom limb pain in persons with amputation // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2012. V. 91. № 8. P. 701.
6. Attal N., Bouhassira D., Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires // Lancet Neurol. 2018. V. 17. № 5. P. 456.
7. Мягкова М.А., Петроценко С.Н., Морозова В.С. Определение антител к эндогенным биорегуляторам для диагностики функционального состояния организма // Известия АН. Серия химическая. 2018. № 4. С. 762.
8. Verma V., Sheikh Z., Ahmed A.S. Nociception and role of immune system in pain // Acta Neurol. Belg. 2015. V. 115. № 3. P. 213.
9. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Центральные и периферические механизмы физиологической и патологической боли // Клиническая патофизиология. 2015. № 1. С. 1.
10. Левашова А.И., Морозова В.С., Петроценко С.Н. и др. Сравнительный анализ иммунохимических и клинических показателей при дурсалгиях корешкового и рефлекторного генеза // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 3. С. 4.
11. Левашова А.И., Мягкова М.А. Анализ иммунохимических показателей при вертеброгенном болевом синдроме // Biomed. Chem. Res. Methods. 2018. Т. 1. № 3. С. e00039.
12. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Кукушкин М.Л. Антитела к нейромедиаторам при нейропатической боли // Нейроиммунология. 2015. Т. 12. № 1–2. С. 45.
13. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Кукушкин М.Л. Влияние антител к норадреналину на развитие невропатической боли // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 2016. Т. 162. № 12. С. 678.
14. Петроценко С.Н., Боброва З.В., Мягкова М.А. и др. Определение антител к эндогенным биорегуляторам для оценки функционального состояния здоровья спортсменов // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 2. С. 346.
15. Obara I., Telezhkin V., Alrashdi I., Chazot P.L. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief // Br. J. Pharmacol. 2019. V. 177. № 3. P. 580.
16. Манжело И.В., Дюйзен И.В. Нейрохимические изменения в ростральном вентромедиальном ядре продолговатого мозга крысы при развитии нейропатического болевого синдрома // Нейрохимия. 2015. № 3. С. 259.
17. Ahmed M.A., Mohamed S.A., Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain // Neurol. Res. 2011. V. 33. № 9. P. 953.
18. Левашова А.И., Мягкова М.А., Мосейкин И.А. Иммунохимические и электромиографические показатели в оценке болевого статуса при миотоническом синдроме // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 12. С. 73.
19. Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression // Pharmacol. Rev. 2014. V. 66. № 1. P. 80.
20. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage // J. Physiol. 2016. V. 594. № 15. P. 4151.
21. Toll L., Bruchas M.R., Calo' G. et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems // Pharmacol. Rev. 2016. V. 68. № 2. P. 419.
22. Левашова А.И., Мягкова М.А. Механизм действия антиопиоидных пептидов при болевом синдроме // Известия АН. Серия химическая. 2018. № 4. С. 624.
23. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015. V. 11. P. 165.
24. Давыдова Т.В., Колобов В.В., Горбатов В.Ю. и др. Антитела к глутамату, нейродегенеративные повреждения головного мозга. Перспективы иммунотерапии // Патогенез. 2012. Т. 10. № 3. С. 26.
25. Гордеев А.В., Галушки Е.А., Савушкина Н.М. Роль ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов // Терапевт. архив. 2021. Т. 93. № 5. С. 635.
26. Williams F.M., Scollen S., Cao D. et al. Genes contributing to pain sensitivity in the normal population: An exome sequencing study // PLoS Genet. 2012. V. 12. № 8. P. e1003095.

27. Dutra R.C., Bento A.F., Leite D.F. et al. The role of kinin B1 and B2 receptors in the persistent pain induced by experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice: Evidence for the involvement of astrocytes // *Neurobiol. Dis.* 2013. V. 54. P. 82.

REFERENCES

1. Osipova N.A., Sobchenko L.A. [Post amputation phantom pain syndrome medical and social problems] // *Anesteziol. Reanimatol.* 2011. № 6. P. 41.
2. Jackson M.A., Simpson K.H. Pain after amputation / Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain // *Br. J. Anaesth.* 2004. V. 4. № 1. P. 20.
3. Hsiao A.F., York R., Hsiao I. et al. A randomized controlled study to evaluate the efficacy of noninvasive limb cover for chronic phantom limb pain among veteran amputees // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. V. 93. № 4. P. 617.
4. Rusanescu G., Mao J. Immature spinal cord neurons are dynamic regulators of adult nociceptive sensitivity // *J. Cell. Mol. Med.* 2015. V. 19. № 10. P. 2352.
5. Moura V.L., Faurot K.R., Gaylord S.A. et al. Mind-body interventions for treatment of phantom limb pain in persons with amputation // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2012. V. 91. № 8. P. 701.
6. Attal N., Bouhassira D., Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires // *Lancet Neurol.* 2018. V. 17. № 5. P. 456.
7. Myagkova M.A., Petrochenko S.N., Morozova V.S. Detection of natural antibodies to endogenous bioregulators for the diagnostics of the functional state of the body // *Rus. Chem. Bull.* 2018. V. 67. № 4. P. 762.
8. Verma V., Sheikh Z., Ahmed A.S. Nociception and role of immune system in pain // *Acta Neurol. Belg.* 2015. V. 115. № 3. P. 213.
9. Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L. [Central and peripheral mechanisms of physiologic and pathologic pain] // *Clin. Pathophysiol.* 2015. № 1. P. 1.
10. Levashova A.I., Morozova V.S., Petrochenko S.N. et al. [A comparative study of immune and clinical indicators in radicular and myofascial back pain] // *Zh. Nevrol. Psichiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2017. V. 117. № 3. P. 4.
11. Levashova A.I., Myagkova M.A. Analysis of immunochemical parameters in vertebrogenic pain syndrome // *Biomed. Chem. Res. Methods.* 2018. V. 1. № 3. P. e00039.
12. Igonkina S.I., Vetrilae L.A., Zakharova I.A., Kukushkin M.L. [Antibodies to neurotransmitters in neuropathic pain] // *Neuroimmunol.* 2015. V. 12. № 1–2. P. 45.
13. Igonkina S.I., Vetrilae L.A., Kukushkin M.L. [Influence of antibodies to noradrenaline on the development of neuropathic pain] // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 162. № 12. P. 678.
14. Petrochenko S.N., Bobrova Z.V., Myagkova M.A. [The detection of antibodies to endogenous bio-regulators for evaluating functional condition of health of sportsmen] // *Klin. Lab. Diagn.* 2017. V. 62. № 2. P. 346.
15. Obara I., Telezhkin V., Alrashdi I., Chazot P.L. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief // *Br. J. Pharmacol.* 2019. V. 177. № 3. P. 580.
16. Manjulo I.V., Duisen I.V. [Neurochemical changes in the rostral ventromedial nucleus of the rat medulla oblongata during the development of neuropathic pain syndrome] // *Neurochemistry.* 2015. № 3. P. 259.
17. Ahmed M.A., Mohamed S.A., Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain // *Neurol. Res.* 2011. V. 33. № 9. P. 953.
18. Levashova A.I., Myagkova M.A., Moseikin I.A. [Immunochemical and electromyographic indicators for assessment of pain status in myofascial back pain syndrome] // *Zh. Nevrol. Psichiatr. im. S.S. Korsakova.* 2020. V. 120. № 12. P. 73.
19. Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression // *Pharmacol. Rev.* 2014. V. 66. № 1. P. 80.
20. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 15. P. 4151.
21. Toll L., Bruchas M.R., Calo' G. et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems // *Pharmacol. Rev.* 2016. V. 68. № 2. P. 419.
22. Levashova A.I., Myagkova M.A. Mechanism of action of anti-opioid peptides at pain syndrome // *Rus. Chem. Bull.* 2018. V. 67. № 4. P. 624.
23. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. V. 11. P. 165.
24. Davydova T.V., Kolobov V.V., Gorbatov V.Yu. et al. [Glutamate antibodies, brain neurodegenerative damages. Perspectives of immunotherapy] // *Pathogenesis.* 2012. V. 10. № 3. P. 26.
25. Gordeev A.V., Galushko E.A., Savushkina N.M. [The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease] // *Ter. Arkh.* 2021. V. 93. № 5. P. 635.
26. Williams F.M., Scollen S., Cao D. et al. Genes contributing to pain sensitivity in the normal population: an exome sequencing study // *PLoS Genet.* 2012. V. 12. № 8. P. e1003095.
27. Dutra R.C., Bento A.F., Leite D.F. et al. The role of kinin B1 and B2 receptors in the persistent pain induced by experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice: Evidence for the involvement of astrocytes // *Neurobiol. Dis.* 2013. V. 54. P. 82.

Comparative Determination of Immunological Indicators for Assessment of Phantom Pain

M. A. Myagkova^a, Z. V. Bobrova^a, S. N. Petrochenko^{a, *}, A. S. Krylov^b, I. A. Moseykin^c

^a*Institute of Physiologically Active Substances Federal Research Center for Problems
of Chemical Physics and Medical Chemistry RAS, Chernogolovka, Moscow region, Russia*

^b*DIANARK LLC, Moscow, Russia*

^c*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia*

*E-mail: dianark777@mail.ru

A comparative determination of immunological parameters, natural antibodies (e-Abs) to the regulators of the main systems of biochemical homeostasis was carried out: β -endorphin, serotonin, dopamine, histamine, orphanin, angiotensin, GABA, glutamate, bradykinin, vasopressin, thrombin, α_2 -macroglobulin in persons with phantom pain syndrome (PPS) resulting from amputation after injury. In accordance with the established diagnosis, a group of 14 people was examined, for whom features of the distribution of immunological parameters were identified. For each examined patient, an individual immunoprofile of specific e-Abs was determined. A significant increase in the level of antibodies to serotonin, histamine and angiotensin was established for all study participants, reflecting the degree of manifestation of FBS, which does not depend on the self-esteem of the person being examined. Determining the role of regulators of biochemical homeostasis in the development of phantom pain showed that with high, moderate and weak severity of FBS, the biogenic amine and angiotensinergic systems are activated. A decrease in FBS intensity normalizes deviations in all immunological parameters. The level of e-Abs for the pain (β -endorphin) and analgesic (orphanin) systems are significant only at low FBS. Monitoring the individual profile of e-Abs to endogenous regulators allows us to obtain an objective picture of the pain status of the patient's body. The severity of pain, assessed on various scales, may have no connection with the degree of imbalance of these systems, with neurophysiological and other characteristics of the manifestation of pain.

Keywords: natural antibodies to endogenous regulators, enzyme-linked immunosorbent assay, phantom pain, pain syndrome assessment, visual analogue scale.

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ МЕХАНИЧЕСКОЙ ОПОРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

© 2024 г. М. П. Бекренева*, А. М. Рябова, А. А. Савеко

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

*E-mail: tbekreneva@gmail.com

Поступила в редакцию 18.07.2024 г.

После доработки 04.09.2024 г.

Принята к публикации 10.09.2024 г.

В настоящее время имеются убедительные сведения о том, что опорная стимуляция стоп в неврологической практике является перспективным средством двигательной реабилитации. Осуществление опорной стимуляции возможно разными способами, однако, согласно результатам современных исследований, механическая стимуляция стоп демонстрирует наибольшую эффективность. В то же время площадь, локализация и интенсивность механической опорной стимуляции определяют особенности активации кожных mechanoreцепторов стоп, влияя на вызываемые моторные ответы. С этой точки зрения актуальным остается вопрос о том, какой из типов механической опорной стимуляции является наиболее практическим и перспективным. В данном обзоре рассматриваются существующие в настоящее время подходы к механической опорной стимуляции, а также результаты их применения в медицинской практике с целью улучшения двигательных способностей у пациентов.

Ключевые слова: опорная стимуляция, реабилитация, медицинские устройства, опорная афферентация, mechanoreцепторы.

DOI: 10.31857/S0131164624060084 **EDN:** AFOOBТ

Фундаментальные исследования, проведенные в интересах космической биологии и медицины, выявили, что фактор устранения опоры (в невесомости или ее наземных моделях) и, следовательно, снижение уровня опорной афферентации, является причиной рефлекторного снижения мышечного тонуса [1, 2], структурных изменений мышечной периферии [1, 2]. Кроме того, дефицит опорного афферентного притока непосредственно связан с нарушениями координации движений [1–4]. Аналогичные явления наблюдались у пациентов, иммобилизованных в течение длительного времени, а также у пожилых людей [5, 6]. На основании того, что имитация опоры за счет механической стимуляции в космических исследованиях частично устранила негативное влияние гипогравитации на двигательную систему человека [7], данный подход был применен и в наземной медицине [8].

В настоящее время существует достаточное количество сведений о высокой эффективности применения опорной подошвенной стимуляции в реабилитационной и клинической практике [8–13]. Ряд исследований указывает на возможность улучшения двигательных способностей за счет дополнительных опорных сигналов, передаваемых через подошвенную поверхность стоп [11, 14].

Несмотря на значительный прогресс в изучении возможностей применения опорной стимуляции, трудно определить ее наиболее эффективные параметры: интенсивность, локализацию, частоту и тип стимуляции.

Целью данного обзора было собрать актуальные сведения о существующих подходах к механической опорной стимуляции. Данная работа может быть полезной для практикующих врачей, а также внесет свой вклад в совершенствование существующих и в разработку новых медицинских устройств для опорной стимуляции у неврологических пациентов.

Пневматическая имитация опорной нагрузки на большие области стоп

Опорная стимуляция оказывает благоприятное влияние на локомоторные и постуральные характеристики у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата [15, 16]. Одной из таких технологий является имитатор опорной нагрузки “Корвигт”, разработанный Институтом медико-биологических проблем РАН (г. Москва) совместно с компанией ООО “ВИТ” (г. Санкт-Петербург). Уникальность данной технологии

заключается в том, что пневмокамеры, встроенные в ортезы в зонах плюсны и пятки, имитируют фазу опоры в цикле шага за счет механического давления на области, которые содержат большое число mechanoreцепторов, в режиме естественной локомоции (75 шаг/мин, давление – 40 кПа). Оказываемое механическое давление активирует экспензорные моторные центры коры головного мозга [10]. Основу терапевтического действия устройства “Корвิต” составляет создание или увеличение интенсивности опорной афферентации, в результате чего возможна регуляция соотношения процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе подобно процессу реализации естественной ходьбы. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению спастичности мышц, а также развитию функциональных связей в головном мозге, способствующих восстановлению координации движений.

Результаты применения этой технологии в реабилитационных и восстановительных целях демонстрируют ее высокую эффективность при детском церебральном параличе (ДЦП) [9, 17], на всех этапах реабилитации после инсульта (включая острый период) [15, 18, 19], при патологии позвоночника, очаговом поражении головного мозга (в том числе после черепно-мозговой травмы), длительной иммобилизации пациентов различного нозологического профиля, тяжелой полинейропатии (например, синдром Гийена–Барре) [20], переломах костей нижних конечностей, а также для предотвращения развития ортостатической непереносяимости при вертикализации. Более того, конфигурация имитатора опорной нагрузки “Корвит” позволяет проводить реабилитацию независимо от степени подвижности пациента [11].

Одним из примеров эффективного применения устройства “Корвит” являются результаты 3-недельного исследования влияния механической стимуляции опорных зон стоп на восстановление функции опоры и ходьбы в остром периоде среднетяжелого и тяжелого инсульта (1–7 день) с участием 45 пациентов (основная группа – 24 пациента, контрольная группа – 21 пациент) [19]. В основной группе, помимо традиционной восстановительной терапии, с первых часов развития инсульта 2 раза в сутки 5 раз в неделю применяли механическую стимуляцию опорных зон стоп в режиме медленной ходьбы. Результаты исследования показали, что пациенты в *основной группе* раньше, чем пациенты в контрольной группе, могли самостоятельно сидеть с опущенными ногами (на 6-е сут; в контрольной – на 9-е сут), вставать на ноги (на 10-е сут; в контрольной – на 14-е сут) и ходить (на 12-е сут; в контрольной – на 16-е сут). В исследовании также было показано, что применение механической стимуляции стоп с первых суток после инсульта и в течение последующих 21 сут приводило

к нормализации мышечного тонуса в паретичной ноге и предотвращало развитие выраженной спастичности в разгибателях стопы [16, 19]. Как правило, подобные изменения сопровождаются реорганизацией корковых структур с формированием паттерна активации супраспинальных систем контроля локомоций [10, 11, 16].

Информация об эффективности применения подошвенного имитатора “Корвит” содержится не только в литературе, но и в отзывах российских медицинских учреждений. Так, в 2010 г. в ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (г. Москва) было проведено исследование, направленное на оценку эффективности применения подошвенного имитатора “Корвит” в программе комплексной нейрореабилитации у пациентов с неврологическими заболеваниями. У пациентов с церебральным инсультом, которые дополнительно применяли опорную стимуляцию в раннем восстановительном периоде, к концу курса реабилитации отмечали снижение степени пареза на 2.1 ± 0.8 балла по шестибалльной шкале (в контрольной группе снижение составляло 0.9 ± 0.3 балла). Кроме того, 9 из 17 пациентов основной группы ($n = 22$) со спинномозговой травмой в промежуточном периоде с синдромом неполного нарушения проводимости, которые были не в состоянии ходить до тренировки, обрели способность ходить без посторонней помощи, а у 6 таких пациентов наблюдалось улучшение способности передвигаться с посторонней помощью. При этом в контрольной группе ($n = 16$) динамика восстановления была значительно медленнее (А.Н. Кузнецов, В. Д. Данилов. Отзыв на применение подошвенного имитатора опорной нагрузки (модель “Корвит”). ФГУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава”, <https://korvit.org/en/wp-content/uploads/sites/2/2022/06/otzyv-nmhc-im.pirogova.pdf>).

Опыт стимуляции подошвенной части стопы у детей раннего возраста с двигательными расстройствами, описанный В.Д. Левченковой и др. в 2012 г. [9], также показал высокую эффективность применения аппарата “Корвит” в реабилитационной практике. В исследовании с участием 87 пациентов в возрасте от 1 до 16 лет с различными формами ДЦП проводили курс из 10 сеансов подошвенной стимуляции в режиме естественной ходьбы (длительностью 10–15 мин каждый). Давление в пневмокамерах подбиралось индивидуально (от 20 до 40 кПа). После курса у 5 из 37 детей в возрасте до 4-х лет появились навыки самостоятельной ходьбы, а у 8 из 15 детей в возрасте до 2-х лет появилась способность самостоятельно садиться из положения лежа, а также стоять и передвигаться с помощью ползунков [9]. Позже подобный опыт применения подошвенного стимулятора был описан А.Г. Притыко и др. [17], отметившими положительную динамику локомоторных функций у

детей с двигательными нарушениями, а также достоверную положительную динамику речевого и психического развития.

Сегодня “Корвит” является надежным и эффективным устройством для реабилитации пациентов с различными неврологическими и двигательными нарушениями. Однако это не единственное устройство, которое обеспечивает механическую стимуляцию опорных зон в целях реабилитации. В открытых литературных источниках также описано микромобильное компрессионное устройство для стоп, устанавливаемое в обувные стельки (*Footbeat, AVEX LLC, Grand Junction, США*) [21]. Основные элементы данного устройства – перезаряжаемые моторизованные толкающие рычаги и прижимные подушки (площадью 18.6 см²). Они располагаются под аркой продольного свода стопы и оказывают на него давление в 3.76 Н/см² каждые 35 с. Стимуляция осуществляется как в положении сидя, так и в положении лежа. Показано, что данное устройство имело положительный терапевтический эффект на восприятие вибрации, контроль равновесия и походку у людей с диабетической периферической невропатией [21].

Точечное давление на небольшие области стоп

В литературе также встречаются виды стимуляции mechanoreцепторов опорных зон стоп, основанные на следующих принципах: точечное давление [13, 22], использование текстурированных поверхностей или стелек [23, 24] и проведение подошвенного массажа [25, 26].

Показано, что точечное давление на опорные области подошвы стоп благоприятно влияло на постуральный контроль [13, 14, 22, 27–29]. Так, в 2001 г. *C. Maurer et al.* [22] в исследовании с участием здоровых испытуемых и пациентов с хроническим двусторонним нарушением вестибулярной функции показали, что надавливание на переднюю часть подошвенной поверхности стопы с помощью подвижной пластины со штифтами, выступающими на 1.2 мм (диаметр штифтов с закругленными вершинами 3 мм; расстояние между штифтами – 15 мм), выполняемое с частотой, соответствующей нормальному колебанию тела, вызывало стабильные постуральные реакции как в группе здоровых испытуемых, так и у пациентов.

В последние годы в качестве потенциальной стратегии реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона с проявляющимся сенсорным дефицитом и клиническими симптомами, связанными с нарушениями походки, используют метод автоматизированной механической периферической стимуляции (АМПС) [29–34], в том числе с помощью устройства *Gondola (GONDOLA MEDICAL TECHNOLOGIES SA, Швейцария)*. Данное устройство состоит из ортезов для ног со встроенными

электродвигателями, которые металлическими штифтами диаметром 2 мм оказывают давление в двух целевых точках, расположенных по центру подушечки большого пальца и в проекции головки первой плюсневой кости. Согласно литературным источникам, данные области потенциально наиболее чувствительны к вибрации и прикосновениям у пациентов с болезнью Паркинсона [31]. Кроме того, *F. Barbic et al.* [35] обнаружили, что стимуляция этих областей подошвы стопы улучшает параметры походки и может влиять на вегетативный профиль сердца у пациентов с болезнью Паркинсона. В некоторых исследованиях [13, 32] соблюдали схожий протокол: испытуемые с болезнью Паркинсона подвергались 2-минутной АМПС один раз в 3–4 дня в течение 4–х нед. Стимуляцию проводили на основе низкого давления в диапазоне 0.3–0.9 Н/мм², значения которого для каждого пациента подбирались индивидуально [13]. *A. Kleiner et al.* в исследовании 2015 г. проводили 4 цикла одновременной стимуляции целевых зон длительностью 24 с каждая, во время которой пациенты с болезнью Паркинсона находились в положении лежа, а в исследовании 2018 г. – 8 циклов (2 в неделю в течение 4–х нед.) последовательной раздельной стимуляции 4 целевых зон длительностью 6 с каждая [30, 31]. Применение АМПС у пациентов с болезнью Паркинсона по протоколам, описанным в этих исследованиях, улучшало пространственно-временные параметры походки [30, 31].

В исследовании *L. Brognara et al.* [28] пациенты с болезнью Паркинсона в течение 5 мин использовали 3-D стельку, на которой в тех же местах, что и в устройстве *Gondola*, располагались два затупленных конуса размером 5 × 2 × 7 мм. В результате применения 3-D стельки у пациентов уменьшилась асимметрия, вариабельность длины шага и сил опорных реакций, однако никаких изменений в скорости, частоте, длительности шага, фазе переноса и периодах одноочной и двойной опоры не происходило [28]. Аналогичная выборочная механическая стимуляция подошв (в тех же точках) у 16 пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона способствовала увеличению средней длины шага и скорости походки по сравнению с исходным уровнем значений. У 8 пациентов наблюдалось частичное восстановление равновесия. Кроме того, через 24 ч после точечной механической стимуляции стоп наблюдались изменения в вегетативном профиле сердечно-сосудистой системы: снижение симпатической модуляции сосудов в состоянии покоя и большее усиление сердечной и сосудистой симпатической модуляции при вертикальной стойке [35]. Авторы предположили, что влияние на вегетативный контроль сердечно-сосудистой системы может быть обусловлено активацией тактильных и/или ноцицептивных афферентных путей, проецирующихся на продолговатый мозг, а

повторение механической стимуляции стоп каждые 48–72 ч в сочетании с определенной фармакологической стратегией может стабилизировать походку и улучшить вегетативную сердечно-сосудистую систему у пациентов с болезнью Паркинсона [35]. Сеанс АМПС подошвенных зон стоп у 28 пациентов с болезнью Паркинсона изменял ЭМГ-активность мышц голеностопного сустава во время ходьбы и улучшал функциональную работоспособность, не влияя на кинематику походки [34]. При этом *N. Zelada-Astudillo et al.* [33] показали, что добавление АМПС к физическим упражнениям улучшало функцию вегетативного контроля сердца и аэробные возможности у пациентов с болезнью Паркинсона, предположив, что АМПС обладает потенциалом для изменения сенсомоторной интеграции. При этом отсутствовало значимое влияние АМПС на постуральные характеристики [32].

Использование текстурированных поверхностей или стелек

По сравнению с точечной стимуляцией использование текстурированных стелек, напротив, оказывало не на локомоторные, а на постуральные характеристики у пациентов с болезнью Паркинсона. Так, в 2013 г. *F. Qiu et al.* [24] показали, что использование такими пациентами текстурированных стелек способствовало уменьшению колебаний центра давления в медиально-латеральном направлении при стойке на мягкой опоре при закрытых глазах. Авторы предположили, что данное улучшение связано с усиливением соматосенсорной информации, поступающей от стоп. При этом использовали текстурированные стельки из мягкого материала (этиленвинилацетат плотностью 270 кг/м³) толщиной 1.5 мм, содержащие равномерно распределенные по поверхности гранулы диаметром 5 мм и высотой 3.1 мм, а также два бортика, расположенные по боковому периметру и вокруг пятки (3.1 мм в высоту и 3.1 мм в ширину) [24]. *E. Lirani-Silva et al.* [36] показали, что непрерывное использование текстурированных стелек с полусферическими выступами (диаметром 9 мм), расположенными на дистальной фаланге большого пальца, головках плюсневых костей и латеральной части пятки (KE-1300T, *Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.*, Япония) повышала устойчивость вертикального положения в передне-заднем и медиально-латеральном направлениях при стойке на мягкой

опоре. Кроме того, *N. Asgari et al.* [37] показали, что наличие мозолей на подошвах стоп не снижало эффективность использования текстурированных стелек.

Кроме того, материал, толщина и жесткость подошв обуви могут оказывать влияние не только на контроль вертикального положения [38–39], но и на вергентность глаз, особенно на изменение амплитуды аккомодации [38].

Использование текстурированных стелек также широко применяется при реабилитации пациентов после инсульта. Например, *J. Wang et al.* [40] отмечали, что у пациентов с гемиплегией, вызванной инсультом ($n = 25$), которые на протяжении 4 нед. ежедневно в течение часа использовали стельки с боковым клином 5° и супинатором из этилвинилацетата высокой плотности (*ICB Dual Density Orthotics, Jiangsu Suyun Medical Equipment Co. Ltd.*, Китай), а также с дополнительными подушечками для передней части стопы и поперечного свода в районе плюсны, наблюдались значительные улучшения характеристик походки, равновесия, увеличение нагрузки на пораженную сторону при вертикальной стойке и ходьбе, а также улучшение двигательных способностей в повседневной жизни.

Ручной массаж стоп

Данный метод считается наиболее доступным, поскольку не требует дополнительного оборудования. Показано, что применение подошвенного массажа способствует улучшению постуральной устойчивости [25, 26]. Например, в работе *T.E. Yumin et al.* [25] описано положительное влияние классического и фрикционного массажа на уровень функциональной подвижности и равновесия у пациентов с сахарным диабетом II типа ($n = 38$), которое заключалось в уменьшении времени выполнения теста *Timed Up & Go*, улучшении показателя функциональной досягаемости и увеличении длительности стойки на одной ноге в тестах с открытыми и закрытыми глазами. *E.A. Wikstrom et al.* [26] получили аналогичные результаты, свидетельствующие об улучшении постуральной устойчивости у пациентов с хронической нестабильностью голеностопного сустава, после одного 5-минутного сеанса подошвенного массажа (традиционного, самостоятельного или с использованием сенсорной щетки). Авторы также предположили, что наблюдаемые эффекты обусловлены стимуляцией подошвенных кожных рецепторов, а не мышечно-сухожильных рецепторов [26].

Вибрационная стимуляция стоп

Вибрационное воздействие на подошвенную часть стопы используется для активации низкопороговых кожных афферентов [12, 41].

Вибротактильная стимуляция подошвы стопы под продольным сводом с частотой 50 Гц активирует тельца Мейснера и Пачини, индуцируя экстероцептивный сигнал от кожных mechanорецепторов. Это в свою очередь вызывает активацию нейронов в двигательных центрах, преимущественно контролатерально в первичной двигательной коре [42]. Высокочастотная (100 Гц) низкоамплитудная вибростимуляция передней и задней частей подошвенной поверхности стопы вызывает постуральные реакции, направление которых зависит от того, на какую именно часть стопы направлен вибрационный стимул, или от разницы в частоте вибрации при одновременной стимуляции передней и задней частей подошвы стопы [12]. Так, направление смещения центра давления всегда противоположно тому, в какой части стопы применяется вибростимуляция [12]. Влияние вибростимуляции на постуральный контроль стало причиной использования данного метода в клинической практике.

Одно из первых упоминаний клинического применения метода подошвенной вибростимуляции встречается в исследовании *I.V. Manuakhina et al.* [43], в котором приняли участие 95 пациентов с инсультом (65 пациентов — с геморрагическим, 30 пациентов — с ишемическим). Стимуляция осуществлялась ежедневно в течение 10 дней по специально разработанной методике при помощи вибростимулирующей обуви (Институт машиностроения Академии наук СССР, г. Москва); используемая частота вибрации создавала эффект биомеханического резонанса и имитировала ритм естественной ходьбы. У пациентов с ишемическим инсультом такая вибростимуляция способствовала более раннему восстановлению двигательного стереотипа при условии стабильных показателей гемодинамики. Применение локальной вибростимуляции опорных точек стоп у пациентов с геморрагическим инсультом, осложненным пневмонией, улучшило показатели функции внешнего дыхания благодаря ускоренной сенсибилизации пациентов [43].

M. Khalifeloo et al. [44] в 2018 г. исследовали влияние подошвенной вибростимуляции (с частотой 100 Гц и длительностью 5 мин), применяемой к пораженной ноге, на постуральный баланс и походку пациентов, перенесших инсульт. Устройство для вибростимуляции состояло из двух вибраторов, установленных внутри бокса, угол которого можно было регулировать для осуществления стимуляции больших областей стоп (*Erteashate Tebbie Iranian Co.*, Иран). У пациентов значительно улучшились результаты теста *Timed Up & Go*, уменьшалась спастичность мышц-сгибателей и увеличивался диапазон пассивных движений голеностопного сустава, однако показатели постурографического теста при открытых и закрытых глазах существенно не

улучшались [44]. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном контролируемом исследовании *B. Önal et al.* [45], в котором у 15 пациентов, перенесших инсульт, после 4-недельного курса локальной вибрационной терапии с частотой 80 Гц совместно с традиционной физиотерапией наблюдалось большее улучшение показателей статического и динамического равновесия по сравнению с участниками контрольной группы ($n = 15$), что свидетельствует о пользе применения вибростимуляции при реабилитации пациентов с инсультом.

Метод вибрационной стимуляции также применяется при болезни Паркинсона. Так, в исследовании *P. Novak и V. Novak* [46] оценивали влияние 6-минутной ходьбы с вибростимуляцией, синхронизированной с шагом, на походку данной группы пациентов. Носимое вибрационное устройство представляло собой обувные стельки с тремя встроенными миниатюрными вибродисковыми двигателями — один под пяткой и два под плюсневой стопы. Устройство выдавало сверхпороговый вибрационный импульс частотой 70 Гц при касании пяткой или передней частью стопы и отключалось во время фазы переноса цикла ходьбы. Такая вибростимуляция снижала вариабельность шага, увеличивала скорость ходьбы, длительность шага, длину шага и частоту сердечных сокращений.

Вибростельки нашли применение и у больных сахарным диабетом с периферической нейропатией легкой и средней степени тяжести [47]. Так, в исследовании с участием 20 пациентов применение вибромедицинской стельки с добавлением случайного белого шума (с фильтрацией нижних частот до 100 Гц) в области пятки, головок плюсневых костей и подушечки большого пальца обеих стоп при ходьбе у всех участников способствовало улучшению подошвенной чувствительности после 30-минутной ходьбы. Авторы также предположили, что ежедневное использование данного устройства снижает риск образования язв у пациентов с диабетической невропатией. Более того, в ряде работ [12, 48, 49] было показано, что использование подпороговой подошвенной вибростимуляции у пациентов с диабетической невропатией улучшает постуральную устойчивость, а сверхпороговой вибрации — модулирует постуральные колебания.

Кроме того, *L. Lauzier et al.* [50] выяснили, что вибрация с частотой 50 Гц, оказываемая с помощью портативной вибрационной платформы на всю поверхность подошвы стопы, так же как и мягкая опорная поверхность, вызывали постуральный дисбаланс у пожилых людей, что проявлялось в увеличении амплитуды колебаний и скорости перемещений центра давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмомеханическая стимуляция больших участков стоп демонстрирует наиболее многообещающие клинические результаты. Можно предположить, что применение данного метода активирует большее число механорецепторов подошвы стопы, а также обеспечивает более интенсивный опорный афферентный приток по сравнению с другими рассматриваемыми методами [10, 11]. Длительная стимуляция с последовательным воздействием на зоны передней части стопы и пятки в режиме естественной ходьбы, вероятно, позволяет активировать как быстро адаптирующиеся, так и медленно адаптирующиеся механорецепторы [51]. Это приводит к нейропластическим преобразованиям, необходимым для компенсации частичной потери функциональных связей в мозге, используемых для реализации и контроля ходьбы [11]. В то же время пневматический принцип работы устройства может быть заменен другим механизмом, обеспечивающим аналогичный принцип механической стимуляции.

Перспективными являются устройства, которые можно использовать в положении лежа и сидя. Например, имитатор опорной нагрузки “Корвит” может применяться с первого дня после инсульта до вертикализации пациента, значительно улучшая дальний прогноз качества жизни без риска для пациентов [11]. В тех случаях, когда пациент может самостоятельно ходить или заниматься на беговой дорожке, двигательная тренировка, вероятно, будет более эффективной для создания необходимого опорного афферентного стимула. В то же время выраженная дисфункция двигательного контроля может привести к неадекватным опорным сигналам при патологической ходьбе [19]. В этом случае также будет целесообразно применение поддерживающей опорной стимуляции в положении сидя или лежа.

Следует отметить, что актуальными являются исследования и разработки, направленные на совершенствование протоколов пневмомеханической стимуляции больших участков стоп. В частности, в настоящее время коллективом ведется активная работа по совершенствованию технологии имитатора опорной нагрузки “Корвит”.

Финансирование работы. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 24-25-00354. (<https://rscf.ru/project/24-25-00354/>).

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

Вклад авторов в публикацию. А.А. Савеко, М.П. Бекренева – разработка основной идеи рукописи. М.П. Бекренева, А.М. Рябова – написание первого варианта обзорной статьи. А.А. Савеко – редактирование рукописи. М.П. Бекренева – основная ответственность за окончательное

содержание. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козловская И.Б. Гравитация и позно-тоническая двигательная система // Авиакосм. и эколог. мед. 2017. Т. 51. № 3. С. 5.
2. Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М., Козловская И.Б. Тоническая активность и гравитационный контроль постуральной мышцы // Авиакосм. и эколог. мед. 2020. Т. 56. № 6. С. 58.
3. Moore S.T., Dilda V., Morris T.R. et al. Long-duration spaceflight adversely affects post-landing operator proficiency // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 2677.
4. Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // Front. Physiol. 2023. V. 14. P. 1085545.
5. Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Эффекты микрогравитации и физиология старения: сходные изменения или общие механизмы? // Биохимия. 2023. Т. 88. № 1. С. 2138.
6. Pandiarajan M., Hargens A.R. Ground-based analogs for human spaceflight // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 716.
7. Носикова И.Н., Рябова А.М., Китов В.В., Томиловская Е.С. Эффективность космических средств профилактики для предотвращения развития гиперрефлексии // Интегративная физиология. 2023. Т. 4. № 3. С. 335.
8. Motanova E., Bekreneva M., Rukavishnikov I. et al. Application of space technologies aimed at proprioceptive correction in terrestrial medicine in Russia // Front. Physiol. 2022. V. 13. P. 921862.
9. Левченкова В.Д., Семенова К.А. Современные представления о морфологической основе детского церебрального паралича // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 7–2. С. 4.
10. Кремнева Е.И., Саенко И.В., Черникова Л.А. и др. Особенности активации зон коры головного мозга при стимуляции опорных рецепторов в норме и при очаговых поражениях ЦНС // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 5. С. 86.
11. Черникова Л.А., Кремнева Е.И., Червяков А.В. и др. Новые подходы в изучении механизмов нейропластических процессов у больных с поражениями центральной нервной системы // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 3. С. 54.
12. Viseux F.J.F., Lemaire A., Barbier F. et al. How can the stimulation of plantar cutaneous receptors improve postural control? Review and clinical commentary // Neurophysiol. Clin. 2019. V. 49. № 3. P. 263.

13. Brognara L., Cauli O. Mechanical plantar foot stimulation in Parkinson's disease: A scoping review // Diseases. 2020. V. 8. № 2. P. 12.
14. Viseux F.J.F. The sensory role of the sole of the foot: Review and update on clinical perspectives // Neurophysiol. Clin. 2020. V. 50. № 1. P. 55.
15. Шварков С.Б., Титова Е.Ю., Мизиева З.М. и др. Применение методов комплексной проприоцептивной коррекции в восстановлении двигательных функций у больных инсультом // Клиническая практика. 2011. Т. 2. № 3. С. 3.
16. Саенко И.В., Кремнева Е.И., Глебова О.В. и др. Новые подходы в реабилитации больных с поражениями ЦНС, базирующиеся на гравитационных механизмах // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 118.
17. Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Опыт применения проприоцептивного моделирования ходьбы у детей раннего возраста с двигательными расстройствами // Рус. журн. детской неврологии. 2019. Т. 14. № 3. С. 16.
18. Томиловская Е.С., Мошонкина Т.Р., Городничев Р.М. и др. Механическая стимуляция опорных зон стоп: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 5. С. 34.
19. Глебова О.В., Максимова М.Ю., Черникова Л.А. Механическая стимуляция опорных зон стоп в остром периоде среднетяжелого и тяжелого инсульта // Вест. восст. мед. 2014. Т. 1. № 1. С. 71.
20. Хорошун А.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Новые технологии нейрореабилитации: имитатор опорной нагрузки при синдроме Гийена–Барре // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6. № 1. С. 20.
21. Kang G.E., Zahiri M., Lepow B. et al. The effect of daily use of plantar mechanical stimulation through micro-mobile foot compression device installed in shoe insoles on vibration perception, gait, and balance in people with diabetic peripheral neuropathy // J. Diabetes Sci. Technol. 2019. V. 13. № 5. P. 847.
22. Maurer C., Mergner T., Bolha B., Hlavacka F. Human balance control during cutaneous stimulation of the plantar soles // Neurosci. Lett. 2001. V. 302. № 1. P. 45.
23. Leelachutidej O., Srisawasdi G., Chadchavalpanichaya N., Sukhomya S. Influence of textured surface insoles on postural control in older adults // J. The Department of Medical Services. 2023. V. 48. № 2. P. 45.
24. Qiu F., Cole M.H., Davids K.W. et al. Effects of textured insoles on balance in people with Parkinson's disease // PLoS One. 2013. V. 8. № 12. P. e83309.
25. Yumin T.E., Simsek T.T., Sertel M. et al. The effect of foot plantar massage on balance and functional reach in patients with type II diabetes // Physiother. Theory Pract. 2017. V. 33. № 2. P. 115.
26. Wikstrom E.A., Song K., Lea A., Brown N. Comparative effectiveness of plantar-massage techniques on postural control in those with chronic ankle instability // J. Athl. Train. 2017. V. 52. № 7. P. 629.
27. Huang M., Yick K.L., Ng S.P. et al. The effect of support surface and footwear condition on postural sway and lower limb muscle action of the older women // PLoS One. 2020. V. 15. № 6. P. e0234140.
28. Brognara L., Navarro-Flores E., Iachemet L. et al. Beneficial effect of foot plantar stimulation in gait parameters in individuals with Parkinson's disease // Brain Sci. 2020. V. 10. № 2. P. 69.
29. Tedeschi R. Automated mechanical peripheral stimulation for gait rehabilitation in Parkinson's disease: A comprehensive review // Clin. Park. Relat. Disord. 2023. V. 9. P. 100219.
30. Kleiner A., Galli M., Gaglione M. et al. The Parkinsonian gait spatiotemporal parameters quantified by a single inertial sensor before and after automated mechanical peripheral stimulation treatment // Parkinsons Dis. 2015. V. 2015. P. 390512.
31. Kleiner A.F.R., Souza Pagnussat A., Pinto C. et al. Automated mechanical peripheral stimulation effects on gait variability in individuals with Parkinson disease and freezing of gait: A double-blind, randomized controlled trial // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018. V. 99. № 12. P. 2420.
32. Prusch J.S., Kleiner A.F.R., Salazar A.P. et al. Automated mechanical peripheral stimulation and postural control in subjects with Parkinson's disease and freezing of gait: a randomized controlled trial // Funct. Neurol. 2018. V. 33. № 4. P. 206.
33. Zelada-Astudillo N., Moreno V.C., Herrera-Santelices A. et al. Effect of the combination of automated peripheral mechanical stimulation and physical exercise on aerobic functional capacity and cardiac autonomic control in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical trial protocol // Trials. 2021. V. 22. № 1. P. 250.
34. Marques N.R., Kuroda M.H., Moreno V.C. et al. Effects of automatic mechanical peripheral stimulation on gait biomechanics in older adults with Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial // Aging Clin. Exp. Res. 2022. V. 34. № 6. P. 1323.
35. Barbic F., Galli M., Dalla Vecchia L. et al. Effects of mechanical stimulation of the feet on gait and cardiovascular autonomic control in Parkinson's disease // J. Appl. Physiol. (1985). 2014. V. 116. № 5. P. 495.
36. Lirani-Silva E., Vitorio R., Barbieri F.A. et al. Continuous use of textured insole improve plantar sensation and stride length of people with Parkinson's disease: A pilot study // Gait Posture. 2017. V. 58. P. 495.
37. Asgari N., Yeowell G., Sadeghi-Demneh E. A comparison of the efficacy of textured insoles on balance

- performance in older people with versus without plantar callosities // *Gait Posture*. 2022. V. 94. P. 217.
38. *Foisy A., Gaertner C., Matheron E., Kapoula Z.* Controlling posture and vergence eye movements in quiet stance: effects of thin plantar inserts // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 12. P. e0143693.
 39. *Viseux F., Barbier F., Villeneuve P. et al.* Low additional thickness under the toes could change upright balance of healthy subjects // *Neurophysiol. Clin.* 2018. V. 48. № 6. P. 397.
 40. *Wang J., Qiao L., Yu L. et al.* Effect of customized insoles on gait in post-stroke hemiparetic individuals: A randomized controlled trial // *Biology*. 2021. V. 10. № 11. P. 1187.
 41. *Strzalkowski N.D., Incognito A.V., Bent L.R., Millar P.J.* Cutaneous mechanoreceptor feedback from the hand and foot can modulate muscle sympathetic nerve activity // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 568.
 42. *Seri F.A.S., Abd Hamid A.I., Abdullah J.M. et al.* Investigating cortical networks from vibrotactile stimulation in young adults using independent component analysis: An fMRI study // *Neurosci. Res. Notes*. 2023. V. 6. № 3. P. 194.
 43. *Manyakhina I.V., Mirkin A.S., Turbina L.G. et al.* Use of a vibrostimulatory shoe as a component in the treatment of patients suffering cerebral insult // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1985. V. 15. № 6. P. 480.
 44. *Khalifloo M., Naghdi S., Ansari N.N. et al.* A study on the immediate effects of plantar vibration on balance dysfunction in patients with stroke // *J. Exerc. Rehabil.* 2018. V. 14. № 2. P. 259.
 45. *Önal B., Sertel M., Karaca G.* Effect of plantar vibration on static and dynamic balance in stroke patients: a randomised controlled study // *Physiotherapy*. 2022. V. 116. P. 1.
 46. *Novak P., Novak V.* Effect of step-synchronized vibration stimulation of soles on gait in Parkinson's disease: A pilot study // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2006. V. 3. P. 9.
 47. *Cham M.B., Mohseni-Bandpei M.A., Bahramizadeh M. et al.* The effects of vibro-medical insole on sensation and plantar pressure distribution in diabetic patients with mild-to-moderate peripheral neuropathy // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2018. V. 59. P. 34.
 48. *Brognara L., Mazzotti A., Di Martino A. et al.* Wearable sensor for assessing gait and postural alterations in patients with diabetes: a scoping review // *Medicina*. 2021. V. 57. № 11. P. 1145.
 49. *Hatton A.L., Chatfield M.D., Cattagni T., Vicenzino B.* The effects of vibrating shoe insoles on standing balance, walking, and ankle-foot muscle activity in adults with diabetic peripheral neuropathy // *Gait Posture*. 2024. V. 111. P. 8.
 50. *Lauzier L., Kadri M.A., Bouchard E. et al.* Vibration of the whole foot soles surface using an inexpensive portable device to investigate age-related alterations of postural control // *Front. Hum. Neurosci*. 2021. V. 15. P. 719502.
 51. *Strzalkowski N.D.J., Peters R.M., Inglis J.T., Bent L.R.* Cutaneous afferent innervation of the human foot sole: what can we learn from single-unit recordings? // *J. Neurophysiol.* 2018. V. 120. № 3. P. 1233.

REFERENCES

1. *Kozlovskaya I.B.* Gravity and the tonic postural motor system // *Human Physiology*. 2018. V. 44. № 7. P. 725.
2. *Shenkman B.S., Mirzoev T.M., Kozlovskaya I.B.* Tonic activity and gravitational control of the postural muscle // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 7. P. 744.
3. *Moore S.T., Dilda V., Morris T.R. et al.* Long-duration spaceflight adversely affects post-landing operator proficiency // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 2677.
4. *Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al.* Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1085545.
5. *Ratushnyy A.Y., Buravkova L.B.* Microgravity effects and aging physiology: Similar changes or common mechanisms? // *Biochemistry*. 2023. V. 88. № 1. P. 1763.
6. *Pandiarajan M., Hargens A.R.* Ground-based analogs for human spaceflight // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 716.
7. *Nosikova I.N., Riabova A.M., Kitov V.V., Tomilovskaya E.S.* Effectiveness of space countermeasures to prevent hyperreflexia // *Integr. Physiol.* V. 4. № 3. P. 335.
8. *Motanova E., Bekreneva M., Rukavishnikov I. et al.* Application of space technologies aimed at proprioceptive correction in terrestrial medicine in Russia // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 921862.
9. *Levchenkova V.D., Semenova K.A.* [Contemporary views of the morphological basis of infant cerebral palsy] // *Zh. Nevrol. Psichiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2012. V. 112. № 7–2. P. 4.
10. *Kremneva E.I., Saenko I.V., Chernikova L.A. et al.* Specific activation of brain cortical areas in response to stimulation of the support receptors in healthy subjects and patients with focal lesions of the CNS // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 5. P. 524.
11. *Chernikova L.A., Kremneva E.I., Chervyakov A.V. et al.* New approaches in the study of neuroplasticity process in patients with central nervous system lesion // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 3. P. 272.
12. *Viseux F.J.F., Lemaire A., Barbier F. et al.* How can the stimulation of plantar cutaneous receptors improve postural control? Review and clinical commentary // *Neurophysiol. Clin.* 2019. V. 49. № 3. P. 263.
13. *Brognara L., Cauli O.* Mechanical plantar foot stimulation in Parkinson's disease: A scoping review // *Diseases*. 2020. V. 8. № 2. P. 12.

14. Viseux F.J.F. The sensory role of the sole of the foot: Review and update on clinical perspectives // *Neurophysiol. Clin.* 2020. V. 50. № 1. P. 55.
15. Shvarkov S.B., Titova E.U., Mizieva Z.M. et al. [Application of integrated proprioceptive correction in motor recovery in patients with stroke] // *Clin. Pract.* 2011. V. 2. № 3. P. 3.
16. Saenko I.V., Kremneva E.I., Glebova O.V. et al. New approaches in the rehabilitation of patients with central nervous system lesions based on the gravitational mechanisms // *Human Physiology.* 2017. V. 43. № 5. P. 591.
17. Prityko A.G., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. [Experience of application of proprioceptive modeling of walking in children of early age with motor disorders] // *Russ. J. Child Neurol.* 2019. V. 14. № 3. P. 16.
18. Tomilovskaya E.S., Moshonkina T.R., Gorodnichenko R.M. et al. Mechanical stimulation of the support zones of soles: The method of noninvasive activation of the stepping movement generators in humans // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 5. P. 480.
19. Glebova O.V., Maksimova M.Yu., Chernikova L.A. [Mechanical stimulation of the foot support zones in the acute period of moderate and severe stroke] // *Vestn. Vosstanov. Med.* 2014. V. 1. № 1. P. 71.
20. Khoroshun A.A., Piradov M.A., Chernikova L.A. [New technologies in rehabilitation: plantar imitator of bearing load for patients with Guillain-Barre syndrome] // *Ann. Clin. Exp. Neurol.* 2012. V. 6. № 1. P. 20.
21. Kang G.E., Zahiri M., Lepow B. et al. The effect of daily use of plantar mechanical stimulation through micro-mobile foot compression device installed in shoe insoles on vibration perception, gait, and balance in people with diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2019. V. 13. № 5. P. 847.
22. Maurer C., Mergner T., Bolha B., Hlavacka F. Human balance control during cutaneous stimulation of the plantar soles // *Neurosci. Lett.* 2001. V. 302. № 1. P. 45.
23. Leelachutidej O., Srisawasdi G., Chadchavalpanichaya N., Sukthomya S. Influence of textured surface insoles on postural control in older adults // *J. The Department of Medical Services.* 2023. V. 48. № 2. P. 45.
24. Qiu F., Cole M.H., Davids K.W. et al. Effects of textured insoles on balance in people with Parkinson's disease // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 12. P. e83309.
25. Yumin T.E., Simsek T.T., Sertel M. et al. The effect of foot plantar massage on balance and functional reach in patients with type II diabetes // *Physiother. Theory Pract.* 2017. V. 33. № 2. P. 115.
26. Wikstrom E.A., Song K., Lea A., Brown N. Comparative effectiveness of plantar-massage techniques on postural control in those with chronic ankle instability // *J. Athl. Train.* 2017. V. 52. № 7. P. 629.
27. Huang M., Yick K.L., Ng S.P. et al. The effect of support surface and footwear condition on postural sway and lower limb muscle action of the older women // *PLoS One.* 2020. V. 15. № 6. P. e0234140.
28. Brognara L., Navarro-Flores E., Iachemet L. et al. Beneficial effect of foot plantar stimulation in gait parameters in individuals with Parkinson's disease // *Brain Sci.* 2020. V. 10. № 2. P. 69.
29. Tedeschi R. Automated mechanical peripheral stimulation for gait rehabilitation in Parkinson's disease: A comprehensive review // *Clin. Park. Relat. Disord.* 2023. V. 9. P. 100219.
30. Kleiner A., Galli M., Gaglione M. et al. The Parkinsonian gait spatiotemporal parameters quantified by a single inertial sensor before and after automated mechanical peripheral stimulation treatment // *Parkinsons Dis.* 2015. V. 2015. P. 390512.
31. Kleiner A.F.R., Souza Pagnussat A., Pinto C. et al. Automated mechanical peripheral stimulation effects on gait variability in individuals with Parkinson disease and freezing of gait: A double-blind, randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018. V. 99. № 12. P. 2420.
32. Prusch J.S., Kleiner A.F.R., Salazar A.P. et al. Automated mechanical peripheral stimulation and postural control in subjects with Parkinson's disease and freezing of gait: a randomized controlled trial // *Funct. Neurol.* 2018. V. 33. № 4. P. 206.
33. Zelada-Astudillo N., Moreno V.C., Herrera-Santelices A. et al. Effect of the combination of automated peripheral mechanical stimulation and physical exercise on aerobic functional capacity and cardiac autonomic control in patients with Parkinson's disease: a randomized clinical trial protocol // *Trials.* 2021. V. 22. № 1. P. 250.
34. Marques N.R., Kuroda M.H., Moreno V.C. et al. Effects of automatic mechanical peripheral stimulation on gait biomechanics in older adults with Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial // *Aging Clin. Exp. Res.* 2022. V. 34. № 6. P. 1323.
35. Barbic F., Galli M., Dalla Vecchia L. et al. Effects of mechanical stimulation of the feet on gait and cardiovascular autonomic control in Parkinson's disease // *J. Appl. Physiol. (1985).* 2014. V. 116. № 5. P. 495.
36. Lirani-Silva E., Vitório R., Barbieri F.A. et al. Continuous use of textured insole improve plantar sensation and stride length of people with Parkinson's disease: A pilot study // *Gait Posture.* 2017. V. 58. P. 495.
37. Asgari N., Yeowell G., Sadeghi-Demneh E. A comparison of the efficacy of textured insoles on balance performance in older people with versus without plantar callosities // *Gait Posture.* 2022. V. 94. P. 217.
38. Foisy A., Gaertner C., Matheron E., Kapoula Z. Controlling posture and vergence eye movements in quiet stance: effects of thin plantar inserts // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 12. P. e0143693.

39. Viseux F., Barbier F., Villeneuve P. et al. Low additional thickness under the toes could change upright balance of healthy subjects // *Neurophysiol. Clin.* 2018. V. 48. № 6. P. 397.
40. Wang J., Qiao L., Yu L. et al. Effect of customized insoles on gait in post-stroke hemiparetic individuals: A randomized controlled trial // *Biology*. 2021. V. 10. № 11. P. 1187.
41. Strzalkowski N.D., Incognito A.V., Bent L.R., Millar P.J. Cutaneous mechanoreceptor feedback from the hand and foot can modulate muscle sympathetic nerve activity // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 568.
42. Seri F.A.S., Abd Hamid A.I., Abdullah J.M. et al. Investigating cortical networks from vibrotactile stimulation in young adults using independent component analysis: an fMRI study // *Neurosci. Res. Notes*. 2023. V. 6. № 3. P. 194.
43. Manyakhina I.V., Mirkin A.S., Turbina L.G. et al. Use of a vibrostimulatory shoe as a component in the treatment of patients suffering cerebral insult // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1985. V. 15. № 6. P. 480.
44. Khalifeloo M., Naghdi S., Ansari N.N. et al. A study on the immediate effects of plantar vibration on balance dysfunction in patients with stroke // *J. Exerc. Rehabil.* 2018. V. 14. № 2. P. 259.
45. Önal B., Sertel M., Karaca G. Effect of plantar vibration on static and dynamic balance in stroke patients: A randomised controlled study // *Physiotherapy*. 2022. V. 116. P. 1.
46. Novak P., Novak V. Effect of step-synchronized vibration stimulation of soles on gait in Parkinson's disease: A pilot study // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2006. V. 3. P. 9.
47. Cham M.B., Mohseni-Bandpei M.A., Bahramizadeh M. et al. The effects of vibro-medical insole on sensation and plantar pressure distribution in diabetic patients with mild-to-moderate peripheral neuropathy // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2018. V. 59. P. 34.
48. Brognara L., Mazzotti A., Di Martino A. et al. Wearable sensor for assessing gait and postural alterations in patients with diabetes: a scoping review // *Medicina*. 2021. V. 57. № 11. P. 1145.
49. Hatton A.L., Chatfield M.D., Cattagni T., Vicenzino B. The effects of vibrating shoe insoles on standing balance, walking, and ankle-foot muscle activity in adults with diabetic peripheral neuropathy // *Gait Posture*. 2024. V. 111. P. 8.
50. Lauzier L., Kadri M.A., Bouchard E. et al. Vibration of the whole foot soles surface using an inexpensive portable device to investigate age-related alterations of postural control // *Front. Hum. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 719502.
51. Strzalkowski N.D.J., Peters R.M., Inglis J.T., Bent L.R. Cutaneous afferent innervation of the human foot sole: what can we learn from single-unit recordings? // *J. Neurophysiol.* 2018. V. 120. № 3. P. 1233.

The Use of Different Types of Mechanical Support Stimulation in the Correction of Motor Disorders

M. P. Bekreneva*, A. M. Riabova, A. A. Saveko

Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia

**E-mail: mbekreneva@gmail.com*

To date, there is evidence that support stimulation of the feet in neurological practice is a promising method for motor rehabilitation. The implementation of support stimulation is possible in various ways, but according to the results of modern research, mechanical stimulation of the feet demonstrates the greatest effectiveness. At the same time, the area, localization and intensity of mechanical support stimulation determine the activation features of the cutaneous mechanoreceptors of the soles, affecting evoked motor responses. From this perspective, the question of which type of mechanical support stimulation is the most practical and prospective remains relevant. In this review, we consider the currently existing approaches to mechanical support stimulation, as well as the results of their application in medical practice in order to improve motor abilities in patients.

Keywords: support stimulation, rehabilitation, medical devices, support afferentation, mechanoreceptors.

ОБЗОРЫ

УДК 616-06

ОБЩНОСТЬ СИНДРОМА ПЕРЕТРЕНИРОВАННОСТИ И СИНДРОМА ОТНОСИТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА ЭНЕРГИИ В СПОРТЕ (*REDS*). АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ

© 2024 г. Е. А. Гаврилова*, О. А. Чурганов, О. Ю. Павлова, Е. В. Брынцева,
А. В. Рассказова, М. В. Горкин, А. К. Саркисов, А. Б. Дидора, В. И. Шитова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: gavrilovaea@mail.ru

Поступила в редакцию 30.04.2024 г.

После доработки 05.09.2024 г.

Принята к публикации 10.09.2024 г.

Цель данного обзора – анализ литературы по сравнению клинических проявлений синдрома перетренированности (СП) и синдрома относительного дефицита энергии в спорте (*REDS*). Поиск и анализ публикаций из двух литературных баз (*PubMed* и *Elibrary.ru*) по СП и *REDS*. Отбор работ для анализа осуществлялся из 514 статей двух литературных баз по проблеме общности СП и *REDS*, связи данных синдромов, а также вопросам нарушения доступности энергии и пищевых веществ при СП. Проведен сравнительный анализ клинических проявлений двух синдромов и доказательства гипотезы о том, что относительный дефицит энергии в спорте – это одна из причин (теорий) развития у спортсмена синдрома перетренированности. Анализ литературы показал, что *REDS* можно считать проявлением СП, а относительный дефицит энергии в спорте (*REDS*) – это лишь одна из причин (теорий) развития у спортсменов синдрома перетренированности, наряду с другими теориями (цитокиновая, окислительного стресса, утомления центральной нервной системы и др.).

Ключевые слова: спортсмены, синдром перетренированности, синдром относительного дефицита энергии в спорте (*REDS*).

DOI: 10.31857/S0131164624060095 **EDN:** AFNAHV

С момента первого описания состояния перетренированности пионером программ физической подготовки в Канаде *R.T. McKenzie* в ноябре 1923 г. в опубликованной им статье в журнале Калифорнийского государственного медицинского университета [1] прошло 100 лет. Следует признать, что за век изучения перетренированности не был идентифицирован ни один биомаркер или преобладающий физиологический механизм синдрома перетренированности (СП). При этом у спортсменов отмечаются крайне разнородные симптомы и продолжительность заболевания, а клинический диагноз СП ставится методом исключения. Методы лечения патологии фактически не разработаны.

Один из последних обзоров [2] по поиску биомаркеров, потенциально диагностирующих СП, основанный на анализе 5561 публикаций с 1985 по 2020 гг., показал, что качество доказательности диагностических маркеров было низким – четвертый уровень доказательности. При этом в разработанных шкалах диагностики СП “*EROS*” – эндокринные и метаболические реакции на синдром

перетренированности (*EROS-CLINICAL*, *EROS-SIMPLIFIED* и *EROS-COMPLETE*) на первом месте стоят **пищевые и психологические паттерны синдрома** [3]. А шкала *EROS-COMPLETE* также содержит исследование состава тела. Шкала *EROS-CLINICAL* основана только на клинических показателях, шкала *EROS-SIMPLIFIED* включает клинические и биохимические тесты, в то время как шкала *EROS-COMPLETE* состоит из клинических, биохимических тестов и переменных состава тела. При этом анализ логистической регрессии исследования *EROS* [4] при оценке 117 маркеров показал, что в 100% случаев при СП присутствовал и являлся его независимым триггером один из четырех факторов:

1. низкое потребление углеводов;
2. низкое потребление белка;
3. низкое общее потребление калорий;
4. плохое качество сна.

Таким образом, СП имеет схожие пусковые механизмы с синдромом относительного дефицита

энергии в спорте (*REDs – Relative Energy Deficiency in Sport*), – нарушения питания и психоэмоциональные проблемы. Оба синдрома приводят к снижению эффективности тренировочного процесса и спортивных результатов.

Первоначально *REDs* именовался как “триада женщин-спортсменок”. В 1992 г. данная триада оказалась в центре внимания конференции, созданной Целевой группой по женским вопросам Американского колледжа спортивной медицины [5, 6]. В настоящее время уже опубликовано три Консенсуса Международного олимпийского комитета (МОК) по *REDs* 2014, 2018 и 2023 гг. [7–9]. Современное определение *REDs*: “Синдром нарушения физиологического и/или психологического функционирования, испытываемый спортсменами женского и мужского пола, вызванный воздействием проблемной (длительной и/или тяжелой) низкой энергетической доступности (НЭД). Пагубные последствия включают, помимо прочего, снижение энергетического обмена, репродуктивной функции, здоровья опорно-двигательного аппарата, иммунитета, синтеза гликогена, а также сердечно-сосудистого и гематологического здоровья, что по отдельности и синергетически может привести к ухудшению самочувствия, повышенному риску травм и снижению спортивных результатов” [7, 9]. Число исследований по проблеме *REDs* постоянно растет, а широкая распространенность синдрома не только у женщин, но и у мужчин вызывает большую озабоченность у исследователей.

В последнем Консенсусе МОК по *REDs* 2023 г. [9] подчеркивалось совпадение симптомов между *REDs* и СП, однако проблема общности и взаимосвязи двух синдромов в документе не поднималась.

В связи с вышеизложенным цель данного исследования – это анализ литературы по сравнению клинических проявлений СП и *REDs*.

Отбор публикаций

Отбор и анализ публикаций осуществлялся по тематике СП, *REDs*, по связи данных синдромов, а также вопросам нарушения доступности энергии и пищевых веществ при СП. Поиск литературы производился по двум литературным базам (*PubMed* и *Elibrary.ru*). Отбор работ для анализа осуществлялся из 514 статей двух литературных баз по четырем темам:

1. публикации, по ключевым словам, “синдром перетренированности” (“*overtraining syndrome*”);
2. публикации, по ключевым словам, “синдром относительного дефицита энергии в спорте” (“*REDs*”);
3. публикации, по сочетанию ключевых слов “синдром перетренированности” (“*overtraining syndrome*”)

и “синдром относительного дефицита энергии в спорте” (“*REDs*”);

4. публикации, по сочетанию ключевых слов “синдром перетренированности” (“*overtraining syndrome*”) и “питание” (“*nutrition*”).

Критериями включения статей в настоящий анализ являлись: наличие в исследованиях описания клинической картины и диагностических критериев синдрома перетренированности (*overtraining syndrome*) и синдрома относительного дефицита энергии в спорте (*REDs*), включая вопросы питания и обсуждение связи синдромов. В работе проводилось сравнение двух синдромов по поиску их общности и взаимосвязи. Критериями исключения являлись повторы работ, а также работы, не соответствующие цели исследования, с низким качеством доказательности. Предпочтение отдавалось работам последних пяти лет (59% из списка литературы последних трех лет) и доказательным исследованиям – обзорам, метаанализам и консенсусам.

При подготовке исследования были использованы элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (*PRISMA*) (рис. 1).

Клинические признаки СП и *REDs*

Из 514 статей критериям включения соответствовали 80 статей. Распределение ссылок на работы по клиническим признакам СП и *REDs* показаны в табл. 1.

Как следует из табл. 1, при анализе работ по изучению клинических признаков СП и *REDs* почти все клинические признаки двух заболеваний совпали. Нам только не удалось найти исследований по изучению глютамина и динамике лактата в нагрузочном teste у спортсменов с *REDs*, что может стать предметом дальнейших исследований изучения данного синдрома. В то же время при поиске литературы был опровергнуто мнение об отсутствии исследований по снижению минеральной плотности костной ткани и стрессовым переломам при синдроме перетренированности, [22, 64, 69, 76, 79]. В частности, *T. Stellingwerff* в своем исследовании “Синдром перетренированности и относительный энергодефицит в спорте (*REDs*): общие пути развития, симптомы и сложности” [80] отмечают общность *REDs* и СП (без приведения ссылок на литературные источники), но подчеркивая сходство клинических признаков двух синдромов, кроме одного – “костные исходы”.

Обсуждение общности синдромов перетренированности и *REDs*

Изучение научных исследований по проблеме СП показало, что синдром перетренированности сегодня во многом связан с внетренировочным

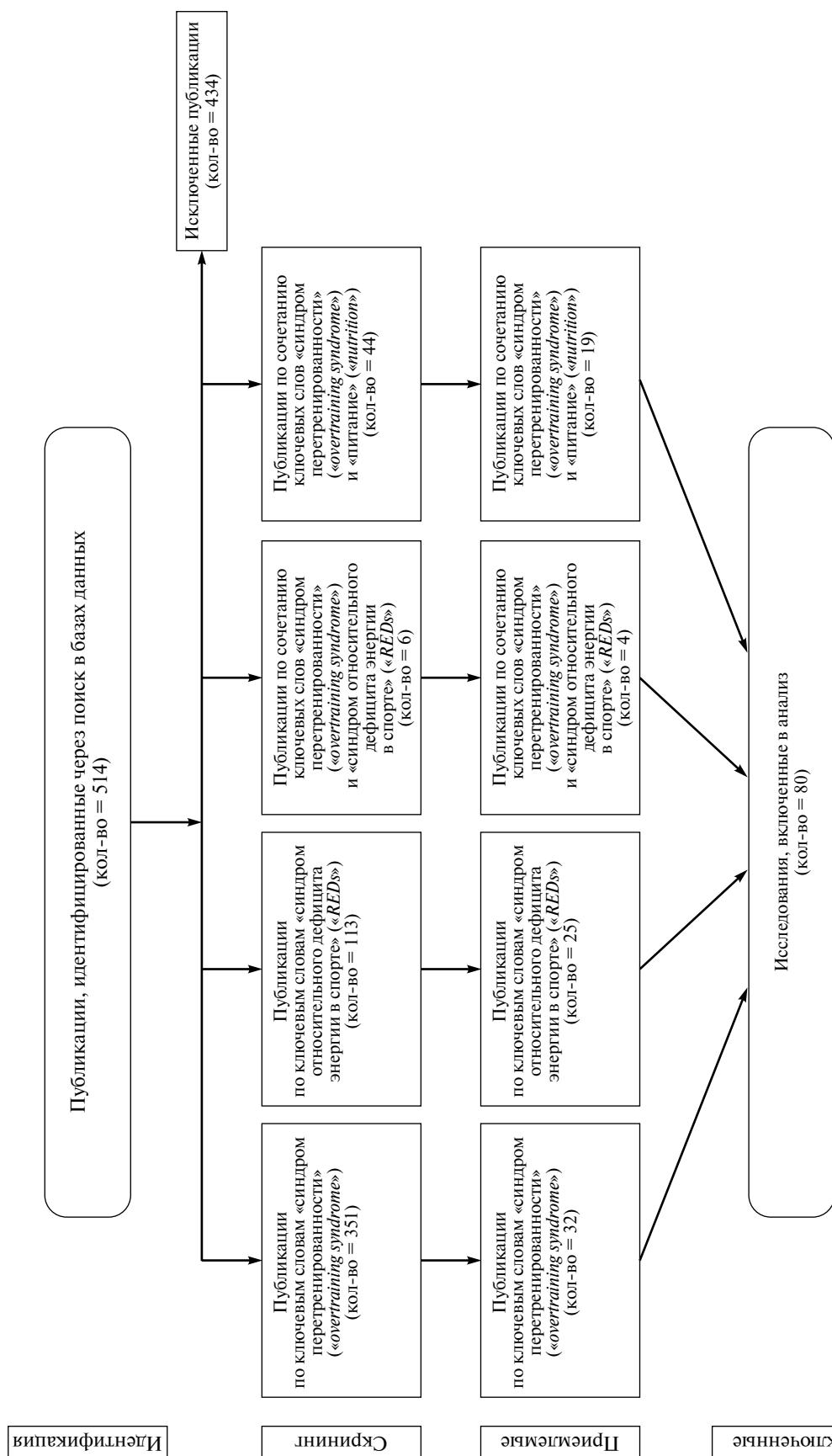


Рис. 1. Последовательность отбора исследований, соответствующих цели анализа.

Таблица 1. Исследования, в содержание которых включены клинические признаки синдрома перетренированности и *REDs*

| Клинические признаки | Исследования по клиническим признакам синдромов | |
|--|---|---|
| | Синдром перетренированности | <i>REDs</i> |
| Снижение работоспособности и спортивных результатов | [2, 11, 17, 19, 20, 21, 24, 57] | [21, 31–34, 36, 40, 41, 43, 44] |
| Снижение доступности энергии и углеводов | [2, 4, 10, 11, 16, 20–23, 25, 28, 52, 53, 55, 60, 62] | [21, 30–32, 36, 41, 43, 45, 47, 50, 51] |
| Гормональные дисфункции (исключая репродуктивные функции) | [2, 4, 11–13, 20–23, 60, 67] | [21, 30–33, 36, 40–42, 44–46, 48, 50] |
| Нарушения менструального цикла и репродуктивного здоровья у женщин | [63, 65, 66, 68] | [21, 30–36, 38, 40–42, 44–46, 48, 51] |
| Сексуальная дисфункция, снижение тестостерона и репродуктивного здоровья у мужчин | [21, 71–75] | [21, 30, 31, 42, 48, 49] |
| Мышечные изменения | [2, 4, 11, 19–21, 24] | [21, 36, 37, 50] |
| Снижение минеральной плотности костной ткани, стрессовые переломы | [22, 56, 59, 64, 69, 76, 79] | [21, 30–46, 48–51, 70] |
| Изменения в составе тела по данным биоимпеданса (снижение мышечной массы и жидкости в организме) | [2, 11, 19, 29, 52, 54, 62] | [30, 31, 36, 40] |
| Увеличение жировой массы по данным биоимпеданса | [2, 11, 52] | [21] |
| Психологические нарушения (<i>POMS</i> , <i>RESTQ-Sport</i> , шкалы депрессии) | [2, 11, 12, 14, 20–22, 24] | [21, 30–32, 36, 43, 44, 50, 51] |
| Снижение качества и/или количества сна | [11, 20–22] | [50, 77] |
| Сердечно-сосудистые нарушения | [18, 20, 21, 58, 61] | [21, 30–34, 36, 43, 45, 50, 51] |
| Вегетативные нарушения и снижение вариабельности сердечного ритма | [2, 11, 18, 20–23] | [21] |
| Иммунные нарушения, маркеры воспаления | [2, 13, 15, 16, 22–24, 60] | [33, 36, 41, 43–45, 50, 51] |
| Желудочно-кишечные расстройства и изменения состава микробиома | [26, 27] | [31, 32, 34, 36, 44, 51] |
| Снижение уровня железа сыворотки крови | [25] | [21, 31, 36, 43–45] |
| Снижение глутамина | [2, 23, 53, 55] | — |
| Низкий лактат после нагрузки | [2, 18, 23, 60] | — |

стрессом. Это и нарушения питания, и психический стресс, не связанный со спортивной деятельностью, и снижение качества и/или количества сна, о чем свидетельствует множество научных публикаций [20, 23, 77, 79, 80 и др.], а также разработанные и общепризнанные шкалы диагностики СП “*EROS*” [3, 4]. При этом исследования, касающиеся СП по снижению доступности энергии и углеводов [2, 4, 10, 11, 16, 20–23, 25, 28, 52, 53, 55, 60, 62], нарушению менструального цикла и репродуктивного здоровья у женщин [63, 65, 66, 68], сексуальной дисфункции, снижению тестостерона и репродуктивного здоровья у мужчин [21, 71–75], снижению минеральной плотности костной ткани и стрессовых переломов [22, 64, 69, 76, 79], снижению мышечной массы по данным биоимпеданса [2, 11, 19, 29, 52, 54, 62], при синдроме перетренированности вообще стирают грани между двумя синдромами и ставят под сомнение правомочность названия синдрома словом “перетренированность”. Отдельно хочется остановиться на дефиците сна у спортсменок, который сам по себе может напрямую усиливать тревожность и косвенно влиять на распространенность нарушений менструального цикла [77].

Сам *REDs*, давно вышедший из рамок “триады спортсменки”, тесно связан со снижением работоспособности и спортивных результатов [21, 31–34, 36, 40, 41, 43, 44], с сердечно-сосудистыми [21, 30–34, 36, 43, 45, 50, 51] и иммунными нарушениями [33, 36, 41, 43–45, 50, 51, 58] и при его развитии фактически не отличим от СП. Единственное отличие *REDs* от СП – присутствие **обязательного признака – снижение доступности энергии и углеводов**. Однако этот признак сегодня описан и при СП. Предпринятый нами специальный поиск исследований по снижению доступности энергии при СП (рис. 1 и табл. 1) это убедительно доказал [2, 4, 10, 11, 16, 20–23, 25, 28, 52, 53, 55, 60, 62].

Однако идея об общности СП и *REDs* почти не обсуждается сегодня в международном научном сообществе. В России осведомленность отечественных врачей, тренеров и спортсменов даже о самом *REDs* чрезвычайно низкая. На момент написания настоящей работы удалось найти только четыре исследования, в которых сравниваются эти два синдрома, однако идея об их общности в этих работах не прозвучала [21, 50, 78–80]. Высказана мысль о том, что перетренированность и *REDs* могут присутствовать одновременно, а скрининг на расстройство пищевого поведения и распознавание признаков *REDs* (например, нарушение менструального цикла) может помочь выявить и устранить роль хронического снижения доступности энергии [79], что вполне применимо и для СП.

Кроме того, снижение доступности энергии и связанные с ним патологические изменения в организме вовсе не ограничиваются спортом.

Подобные нарушения нередко встречаются в балете, в модельном бизнесе, у лиц с расстройствами пищевого поведения [70]. Поэтому гормональные дисфункции, нарушения менструального цикла и репродуктивного здоровья, снижение жировой массы и минеральной плотности костной ткани, стрессовые переломы на фоне снижения доступности энергии не могут считаться специфичными для спорта.

Таким образом, синдром относительного дефицита энергии в спорте (*REDs*), особенно после получения доказательств о возможности его развития у мужчин, может рассматриваться как диагноз искусственный, вносящий путаницу в выяснение происхождения ряда клинических признаков при неблагополучии у спортсменов. Относительный дефицит энергии в спорте – это лишь одна из причин (теорий) развития у спортсмена синдрома перетренированности, наряду с другими теориями (цитокиновая, окислительного стресса, утомления центральной нервной системы и др.). Тем более что основным лечением обоих синдромов является сокращение тренировок и улучшение восстановления спортсмена за счет оптимизации питания, увеличения продолжительности сна и снижения внетренировочного стресса, к которому может быть отнесен и относительный дефицит энергии.

Клиническая медицина может стать примером объединения диагнозов в интересах больного и сокращения множества рекомендаций от различных специалистов, особенно в назначении аллопатических препаратов, что крайне вредит спортсмену. Это такие диагнозы, как метаболический синдром, хроническая болезнь почек и др. В спортивной медицине к проявлениям стрессорного влияния спортивной деятельности могут быть отнесены также стрессорный иммунодефицит у спортсменов, кардиомиопатия, вызванная физическими нагрузками, анемия спортсменов и другие, которые по сути своей являются проявлениями спортивного и внетренировочного стресса.

ВЫВОДЫ

1. Оба синдрома – СП и *REDs* – характеризуются прогрессирующими ухудшением количественных и качественных показателей здоровья и работоспособности спортсменов.
2. СП и *REDs* в значительной мере зависят не только от стрессорных факторов спортивной деятельности (в том числе по стремлению к снижению массы тела для достижения спортивно-важных качеств), но и образа жизни и факторов внетренировочного стресса.
3. Оба синдрома имеют гипоталамо-гипофизарное происхождение.

4. Клинические проявления двух синдромов фактически идентичны.

5. СП и REDs являются диагнозами исключения.

6. Основным лечением обоих синдромов является сокращение тренировок и улучшение восстановления спортсменов за счет оптимизации питания, увеличения продолжительности сна и снижения внеренировочного стресса.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McKenzie R.T.* The place of manipulation and corrective gymnastics in treatment // Cal. State J. Med. 1923. V. 21. № 11. P. 480.
2. *Carrard J., Rigort A.C., Appenzeller-Herzog C. et al.* Diagnosing overtraining syndrome: A scoping review // Sports Health. 2022. V. 14. № 5. P. 665.
3. *Cadegiani F.A., da Silva P.H., Abrao T.C., Kater C.E.* Diagnosis of overtraining syndrome: results of the endocrine and metabolic responses on overtraining syndrome study: EROS-DIAGNOSIS // J. Sports Med. 2020. V. 2020. P. 3937819.
4. *Cadegiani F.A., Kater C.E.* Eating, sleep, and social patterns as independent predictors of clinical, metabolic, and biochemical behaviors among elite male athletes: The EROS-PREDICTORS study // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. V. 11. P. 414.
5. *Yeager K.K., Agostini R., Nattiv A., Drinkwater B.* The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis // Med. Sci. Sports Exerc. 1993. V. 25. № 7. P. 775.
6. *Otis C.L., Drinkwater B., Johnson M. et al.* American college of sports medicine position stand. The female athlete triad // Med. Sci. Sports Exerc. 1997. V. 29. № 5. P. i-ix.
7. *Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L. et al.* The IOC consensus statement: Beyond the female athlete triad-Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) // Br. J. Sports Med. 2014. V. 48. № 7. P. 491.
8. *Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M. et al.* IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S) // Br. J. Sports Med. 2018. V. 52. № 11. P. 687.
9. *Mountjoy M., Ackerman K.E., Bailey D.M. et al.* 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) // Br. J. Sports Med. 2023. V. 57. № 17. P. 1073.
10. *Stellingwerff T., Heikura I.A., Meeusen R. et al.* Overtraining Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): Shared pathways, symptoms and complexities // Sports Med. 2021. V. 51. № 11. P. 2251.
11. *Weakley J., Halson S.L., Mujika I.* Overtraining Syndrome symptoms and diagnosis in athletes: where is the research? A systematic review // Int. J. Sports Physiol. Perform. 2022. V. 17. № 5. P. 675.
12. *Colangelo J., Smith A., Budze A. et al.* Mental health disorders in ultra endurance athletes per ICD-11 classifications: A review of an overlooked community in sports psychiatry // Sports (Basel). 2023. V. 11. № 3. P. 52.
13. *Baker C., Hunt J., Piasecki J., Hough J.* Lymphocyte and dendritic cell response to a period of intensified training in young healthy humans and rodents: A systematic review and meta-analysis // Front. Physiol. 2022. V. 13. P. 998925.
14. *Vrijkotte S., Roelandts B., Pattyn N., Meeusen R.* The Overtraining Syndrome in soldiers: Insights from the sports domain // Mil. Med. 2019. V. 184. № 5–6. P. 192.
15. *Luti S., Modesti A., Modesti P.A.* Inflammation, peripheral signals and redox homeostasis in athletes who practice different sports // Antioxidants (Basel). 2020. V. 9. № 11. P. 1065.
16. *Magherini F., Fiaschi T., Marzocchini R. et al.* Oxidative stress in exercise training: The involvement of inflammation and peripheral signals // Free Radic. Res. 2019. V. 53. № 11–12. P. 1155.
17. *Grandou C., Wallace L., Impellizzeri F.M. et al.* Over-training in resistance exercise: An exploratory systematic review and methodological appraisal of the literature // Sports Med. 2020. V. 50. № 4. P. 815.
18. *Mazaheri R., Schmied C., Niederseer D., Guazzi M.* Cardiopulmonary exercise test parameters in athletic population: A review // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 21. P. 5073.
19. *Hopen S.R.* Intrafasciomembranal fluid pressure: A novel approach to the etiology of myalgias // Cureus. 2022. V. 14. № 8. P. e28475.
20. *Armstrong L.E., Bergeron M.F., Lee E.C. et al.* Over-training Syndrome as a complex systems phenomenon // Front. Physiol. 2022. V. 1. P. 794392.
21. *Hackney A.C.* Hypogonadism in exercising males: Dysfunction or adaptive-regulatory adjustment? // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. V. 11. P. 11.
22. *Madzar T., Masina T., Zaja R. et al.* Overtraining Syndrome as a risk factor for bone stress injuries among paralympic athletes // Medicina (Kaunas). 2023. V. 60. № 1. P. 52.
23. *la Torre M.E., Monda A., Messina A. et al.* The potential role of nutrition in Overtraining Syndrome: A narrative review // Nutrients. 2023. V. 15. № 23. P. 4916.
24. *Cheng A.J., Jude B., Lanner J.T.* Intramuscular mechanisms of overtraining // Redox. Biol. 2020. V. 35. P. 101480.
25. *Brun J.F.* Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance? // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2002. V. 26. № 3. P. 155.

26. *Mao Y.H., Wang M., Yuan Y. et al.* Konjac glucomannan counteracted the side effects of excessive exercise on gut microbiome, endurance, and strength in an overtraining mice model // *Nutrients*. 2023. V. 15. № 19. P. 4206.
27. *Hou P., Zhou X., Yu L. et al.* Exhaustive exercise induces gastrointestinal syndrome through reduced ILC3 and IL-22 in mouse model // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020. V. 52. № 8. P. 1710.
28. *Nicoll J.X., Hatfield D.L., Melanson K.J., Nasin C.S.* Thyroid hormones and commonly cited symptoms of overtraining in collegiate female endurance runners // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2018. V. 118. № 1. P. 65.
29. *Melchiorri G., Viero V., Sorge R. et al.* Body composition analysis to study long-term training effects in elite male water polo athletes // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2018. V. 58. № 9. P. 1269.
30. *Coelho A.R., Cardoso G., Brito M.E. et al.* The female athlete triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S) // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2021. V. 43. № 5. P. 395.
31. *Vardardottir B., Gudmundsdottir S.L., Olafsdottir A.S.* Health and performance consequences of Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) // *Laeknabladid*. 2020. V. 106. № 9. P. 406.
32. *Gould R.J., Ridout A.J., Newton J.L.* Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in adolescents – A practical review // *Int. J. Sports Med.* 2023. V. 44. № 4. P. 236.
33. *Sim A., Burns S.* Review: Questionnaires as measures for low energy availability (LEA) and relative energy deficiency in sport (RED-S) in athletes // *J. Eat. Disord.* 2021. V. 9. № 1. P. 41.
34. *Logue D., Madigan S., Melin A. et al.* Low energy availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance // *Nutrients*. 2020. V. 12. № 3. P. 835.
35. *Maya J., Misra M.* The female athlete triad: review of current literature // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* V. 29. № 1. P. 44.
36. *Lodge M., Ward-Ritacco C., Melanson K.* Considerations of Low Carbohydrate Availability (LCA) to Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in female endurance athletes: A narrative review // *Nutrients*. 2023. V. 15. № 20. P. 4457.
37. *Costa T., Borba V., Correia P., Moreira C.* Stress fractures // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022. V. 66. № 5. P. 765.
38. *Heikura I., Stellingwerff T., Areta J.* Low energy availability in female athletes: From the lab to the field // *Eur. J. Sport Sci.* V. 22. № 5. P. 709.
39. *Warden S.J., Edwards W.B., Willy R.W.* Preventing bone stress injuries in runners with optimal workload // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2021. V. 19. № 3. P. 298.
40. *Areta J.L., Taylor H.L., Koehler K.* Low energy availability: History, definition and evidence of its endocrine, metabolic and physiological effects in prospective studies in females and males // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2021. V. 121. № 1. P. 1.
41. *Jagim A.R., Fields J., Magee M.K. et al.* Contributing factors to low energy availability in female athletes: A narrative review of energy availability, training demands, nutrition barriers, body image, and disordered eating // *Nutrients*. 2022. V. 14. № 5. P. 986.
42. *Jonvik K.L., Vardardottir B., Broad E.* How do we assess energy availability and RED-S risk factors in para athletes? // *Nutrients*. 2022. V. 14. № 5. P. 1068.
43. *Ackerman K.E., Rogers M.A., Heikura I.A. et al.* Methodology for studying Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): A narrative review by a subgroup of the International Olympic Committee (IOC) consensus on REDs // *Br. J. Sports Med.* 2023. V. 57. № 17. P. 1136.
44. *O'Leary T.J., Wardle S.L., Greeves J.P.* Energy deficiency in soldiers: The risk of the athlete triad and relative energy deficiency in sport syndromes in the military // *Front. Nutr.* 2020. V. 7. P. 142.
45. *Mathisen T.F., Ackland T., Burke L.M. et al.* Best practice recommendations for body composition considerations in sport to reduce health and performance risks: A critical review, original survey and expert opinion by a subgroup of the IOC consensus on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) // *Br. J. Sports Med.* 2023. V. 57. № 17. P. 1148.
46. *Grobia M., Perkowski J., Socha K., Markiewicz-Żukowska R.* Female athlete triad and Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): Nutritional management // *Nutrients*. 2024. V. 16. № 3. P. 359.
47. *Langan-Evans C., Reale R., Sullivan J., Martin D.* Nutritional considerations for female athletes in weight category sports // *Eur. J. Sport Sci.* 2022. V. 22. № 5. P. 720.
48. *De Souza M.J., Koltun K.J., Williams N.I.* The role of energy availability in reproductive function in the female athlete triad and extension of its effects to men: An initial working model of a similar syndrome in male athletes // *Sports Med.* 2019. V. 49. № 2. P. 125.
49. *Hutson M.J., O'Donnell E., Brooke-Wavell K. et al.* Effects of low energy availability on bone health in endurance athletes and high-impact exercise as a potential countermeasure: A narrative review // *Sports Med.* 2021. V. 51. № 3. P. 391.
50. *Watkins R.A., Guillen R.V.* Primary care considerations for the pediatric endurance athlete // *Curr. Rev. Musculoskeletal Med.* 2024. V. 17. № 3. P. 76.
51. *Hamstra-Wright K.L., Huxel Bliven K.C., Napier C.* Training load capacity, cumulative risk, and bone stress injuries: A narrative review of a holistic approach // *Front. Sports Act. Living.* 2021. V. 3. P. 665683.

52. Cadegiani F.A., Kater C.E. Body composition, metabolism, sleep, psychological and eating patterns of overtraining syndrome: Results of the EROS study (EROS-PROFILE) // *J. Sports Sci.* 2018. V. 36. № 16. P. 1902.
53. Rogero M.M., Mendes R.R., Tirapegui J. Aspectos neuroendócrinos e nutricionais em atletas com overtraining (Neuroendocrine and nutritional aspects of over-training) // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005. V. 49. № 3. P.359.
54. Zaryski C., Smith D.J. Training principles and issues for ultra-endurance athlete // *Curr. Sports Med. Rep.* 2005. V. 4. № 3. P. 165.
55. Walsh N.P., Blannin A.K., Robson P.J., Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function. Links and possible mechanisms // *Sports Med.* 1998. V. 26. № 3. P. 177.
56. Talvas J., Norgieux C., Burban E. et al. Vitamin D deficiency contributes to overtraining syndrome in excessive trained C57BL/6 mice // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2023. V. 33. № 11. P. 2149.
57. Cupka M., Sedliak M. Hungry runners – low energy availability in male endurance athletes and its impact on performance and testosterone: Mini-review // *Eur. J. Transl. Myol.* 2023. V. 33. № 2. P. 11104.
58. Varlet-Marie E., Maso F., Lac G., Brun J.F. Hemorheological disturbances in the overtraining syndrome // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004. V. 30. № 3–4. P. 211.
59. Solomon M.L., Briskin S.M., Sabatina N., Steinhoff J.E. The pediatric endurance athlete // *Curr. Sports Med. Rep.* 2017. V. 16. № 6. P. 428.
60. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining // *J. Sports Sci. Med.* 2002. V. 1. № 2. P. 31.
61. Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Белодедова М.Д. и др. Внезапная сердечная смерть в спорте. Современные представления // Теория и практика физической культуры. 2021. № 5. С. 76.
62. Solomon M.L., Weiss Kelly A.K. Approach to the underperforming athlete // *Pediatr. Ann.* 2016. V. 45. № 3. P. e91.
63. Indirli R., Lanzi V., Mantovani G. et al. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. V. 13. P. 946695.
64. Maïmoun L., Paris F., Coste O., Sultan C. Sport intensif et troubles du cycle chez la jeune femme: Retentissement sur la masse osseuse (Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass) // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016. V. 44. № 11. P. 659.
65. Lania A., Gianotti L., Gagliardi I. et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: An overview // *J. Endocrinol. Invest.* 2019. V. 42. № 9. P. 1001.
66. Keizer H.A., Rogol A.D. Physical exercise and menstrual cycle alterations. What are the mechanisms? // *Sports Med.* 1990. V. 10. № 4. P. 218.
67. Grandys M., Majerczak J., Frolow M. et al. Training-induced impairment of endothelial function in track and field female athletes // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 3502.
68. Cannavò S., Curtò L., Trimarchi F. Exercise-related female reproductive dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* 2001. V. 24. № 10. P. 823.
69. Maïmoun L., Georgopoulos N.A., Sultan C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: Impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 99. № 11. P. 4037.
70. Lambert B.S., Cain M.T., Heimdal T. et al. Physiological parameters of bone health in elite ballet dancers // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020. V. 52. № 8. P. 1668.
71. Hackney A.C., Hooper D.R. Low testosterone: Androgen deficiency, endurance exercise training, and competitive performance // *Physiol. Int.* 2019. V. 106. № 4. P. 379.
72. Fry A.C., Kraemer W.J., Ramsey L.T. Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 85. № 6. P. 2352.
73. Hooper D.R., Kraemer W.J., Stearns R.L. et al. Evidence of the Exercise-Hypogonadal Male Condition at the 2011 Kona Ironman World Championships // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2019. V. 14. № 2. P. 170.
74. Hooper D.R., Kraemer W.J., Stearns R.L. et al. Evidence of the exercise-hypogonadal male condition at the 2011 Kona Ironman World Championships // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2019. V. 14. № 2. P. 170.
75. Roberts A.C., McClure R.D., Weiner R.I., Brooks G.A. Overtraining affects male reproductive status // *Fertil. Steril.* 1993. V. 60. № 4. P. 686.
76. Roberts A.C., McClure R.D., Weiner R.I., Brooks G.A. Overtraining affects male reproductive status // *Fertil. Steril.* 1993. V. 60. № 4. P. 686.
77. Miyamoto M., Shibuya K. Sleep duration has a limited impact on the prevalence of menstrual irregularities in athletes: A cross-sectional study // *Peer. J.* 2024. V. 12. P. e16976.
78. Безуглов Э.Н. Синдром относительного дефицита энергии в спорте: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 160 c.
79. Brenner J.S., Watson A. Overuse Injuries, overtraining, and burnout in young athletes // *Pediatrics.* 2024. V. 153. № 2. P. e2023065129.
80. Stellingwerff T., Heikura I.A., Meeusen R. et al. Over-training Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): Shared pathways, symptoms and complexities // *Sports Med.* 2021. V. 51. № 11. P. 2251.

REFERENCES

1. *McKenzie R.T.* The place of manipulation and corrective gymnastics in treatment // *Cal. State J. Med.* 1923. V. 21. № 11. P. 480.
2. *Carrard J., Rigort A.C., Appenzeller-Herzog C. et al.* Diagnosing overtraining syndrome: A scoping review // *Sports Health.* 2022. V. 14. № 5. P. 665.
3. *Cadegiani F.A., da Silva P.H., Abrao T.C., Kater C.E.* Diagnosis of overtraining syndrome: Results of the endocrine and metabolic responses on overtraining syndrome study: EROS-DIAGNOSIS // *J. Sports Med.* 2020. V. 2020. P. 3937819.
4. *Cadegiani F.A., Kater C.E.* Eating, sleep, and social patterns as independent predictors of clinical, metabolic, and biochemical behaviors among elite male athletes: The EROS-PREDICTORS study // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. V. 11. P. 414.
5. *Yeager K.K., Agostini R., Nattiv A., Drinkwater B.* The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993. V. 25. № 7. P. 775.
6. *Otis C.L., Drinkwater B., Johnson M. et al.* American college of sports medicine position stand. The female athlete triad // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997. V. 29. № 5. P. i-ix.
7. *Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L. et al.* The IOC consensus statement: Beyond the female athlete triad-Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) // *Br. J. Sports Med.* 2014. V. 48. № 7. P. 491.
8. *Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M. et al.* IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S) // *Br. J. Sports Med.* 2018. V. 52. № 11. P. 687.
9. *Mountjoy M., Ackerman K.E., Bailey D.M. et al.* 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) // *Br. J. Sports Med.* 2023. V. 57. № 17. P. 1073.
10. *Stellingwerff T., Heikura I.A., Meeusen R. et al.* Over-training Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): Shared pathways, symptoms and complexities // *Sports Med.* 2021. V. 51. № 11. P. 2251.
11. *Weakley J., Halson S.L., Mujika I.* Overtraining Syndrome symptoms and diagnosis in athletes: where is the research? A systematic review // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2022. V. 17. № 5. P. 675.
12. *Colangelo J., Smith A., Buadze A. et al.* Mental health disorders in ultra endurance athletes per ICD-11 classifications: A review of an overlooked community in sports psychiatry // *Sports (Basel).* 2023. V. 11. № 3. P. 52.
13. *Baker C., Hunt J., Piasecki J., Hough J.* Lymphocyte and dendritic cell response to a period of intensified training in young healthy humans and rodents: A systematic review and meta-analysis // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 998925.
14. *Vrijkotte S., Roelands B., Pattyn N., Meeusen R.* The Overtraining Syndrome in soldiers: Insights from the sports domain // *Mil. Med.* 2019. V. 184. № 5–6. P. 192.
15. *Luti S., Modesti A., Modesti P.A.* Inflammation, peripheral signals and redox homeostasis in athletes who practice different sports // *Antioxidants (Basel).* 2020. V. 9. № 11. P. 1065.
16. *Magherini F., Fiaschi T., Marzocchini R. et al.* Oxidative stress in exercise training: the involvement of inflammation and peripheral signals // *Free Radic. Res.* 2019. V. 53. № 11–12. P. 1155.
17. *Grandou C., Wallace L., Impellizzeri F.M. et al.* Over-training in resistance exercise: An exploratory systematic review and methodological appraisal of the literature // *Sports Med.* 2020. V. 50. № 4. P. 815.
18. *Mazaheri R., Schmied C., Niederseer D., Guazzi M.* Cardiopulmonary exercise test parameters in athletic population: A review // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 21. P. 5073.
19. *Hopen S.R.* Intrafasciomembranal fluid pressure: A novel approach to the etiology of myalgias // *Cureus.* 2022. V. 14. № 8. P. e28475.
20. *Armstrong L.E., Bergeron M.F., Lee E.C. et al.* Over-training Syndrome as a complex systems phenomenon // *Front. Physiol.* 2022. V. 1. P. 794392.
21. *Hackney A.C.* Hypogonadism in exercising males: Dysfunction or adaptive-regulatory adjustment? // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. V. 11. P. 11.
22. *Madzar T., Masina T., Zaja R. et al.* Overtraining Syndrome as a risk factor for bone stress injuries among paralympic athletes // *Medicina (Kaunas).* 2023. V. 60. № 1. P. 52.
23. *la Torre M.E., Monda A., Messina A. et al.* The potential role of nutrition in Overtraining Syndrome: A narrative review // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 23. P. 4916.
24. *Cheng A.J., Jude B., Lanner J.T.* Intramuscular mechanisms of overtraining // *Redox. Biol.* 2020. V. 35. P. 101480.
25. *Brun J.F.* Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance? // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2002. V. 26. № 3. P. 155.
26. *Mao Y.H., Wang M., Yuan Y. et al.* Konjac glucomannan counteracted the side effects of excessive exercise on gut microbiome, endurance, and strength in an overtraining mice model // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 19. P. 4206.
27. *Hou P., Zhou X., Yu L. et al.* Exhaustive exercise induces gastrointestinal syndrome through reduced ILC3 and IL-22 in mouse model // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020. V. 52. № 8. P. 1710.
28. *Nicoll J.X., Hatfield D.L., Melanson K.J., Nasin C.S.* Thyroid hormones and commonly cited symptoms of

- overtraining in collegiate female endurance runners // Eur. J. Appl. Physiol. 2018. V. 118. № 1. P. 65.
29. Melchiorri G., Viero V., Sorge R. et al. Body composition analysis to study long-term training effects in elite male water polo athletes // J. Sports Med. Phys. Fitness. 2018. V. 58. № 9. P. 1269.
 30. Coelho A.R., Cardoso G., Brito M.E. et al. The female athlete triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S) // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2021. V. 43. № 5. P. 395.
 31. Vardardottir B., Gudmundsdottir S.L., Olafsdottir A.S. Health and performance consequences of Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) // Laeknabladid. 2020. V. 106. № 9. P. 406.
 32. Gould R.J., Ridout A.J., Newton J.L. Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in adolescents – A practical review // Int. J. Sports Med. 2023. V. 44. № 4. P. 236.
 33. Sim A., Burns S. Review: Questionnaires as measures for low energy availability (LEA) and relative energy deficiency in sport (RED-S) in athletes // J. Eat. Disord. 2021. V. 9. № 1. P. 41.
 34. Logue D., Madigan S., Melin A. et al. Low energy availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance // Nutrients. 2020. V. 12. № 3. P. 835.
 35. Maya J., Misra M. The female athlete triad: review of current literature // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. V. 29. № 1. P. 44.
 36. Lodge M., Ward-Ritacco C., Melanson K. Considerations of Low Carbohydrate Availability (LCA) to Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in female endurance athletes: A narrative review // Nutrients. 2023. V. 15. № 20. P. 4457.
 37. Costa T., Borba V., Correia P., Moreira C. Stress fractures // Arch. Endocrinol. Metab. 2022. V. 66. № 5. P. 765.
 38. Heikura I., Stellingwerff T., Areta J. Low energy availability in female athletes: From the lab to the field // Eur. J. Sport Sci. V. 22. № 5. P. 709.
 39. Warden S.J., Edwards W.B., Willy R.W. Preventing bone stress injuries in runners with optimal workload // Curr. Osteoporos. Rep. 2021. V. 19. № 3. P. 298.
 40. Areta J.L., Taylor H.L., Koehler K. Low energy availability: history, definition and evidence of its endocrine, metabolic and physiological effects in prospective studies in females and males // Eur. J. Appl. Physiol. 2021. V. 121. № 1. P. 1.
 41. Jagim A.R., Fields J., Magee M.K. et al. Contributing factors to low energy availability in female athletes: A narrative review of energy availability, training demands, nutrition barriers, body image, and disordered eating // Nutrients. 2022. V. 14. № 5. P. 986.
 42. Jonvik K.L., Vardardottir B., Broad E. How do we assess energy availability and RED-S risk factors in para athletes? // Nutrients. 2022. V. 14. № 5. P. 1068.
 43. Ackerman K.E., Rogers M.A., Heikura I.A. et al. Methodology for studying Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): A narrative review by a subgroup of the International Olympic Committee (IOC) consensus on REDs // Br. J. Sports Med. 2023. V. 57. № 17. P. 1136.
 44. O'Leary T.J., Wardle S.L., Greeves J.P. Energy deficiency in soldiers: The risk of the athlete triad and relative energy deficiency in sport syndromes in the military // Front. Nutr. 2020. V. 7. P. 142.
 45. Mathisen T.F., Ackland T., Burke L.M. et al. Best practice recommendations for body composition considerations in sport to reduce health and performance risks: a critical review, original survey and expert opinion by a subgroup of the IOC consensus on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) // Br. J. Sports Med. 2023. V. 57. № 17. P. 1148.
 46. Grobia M., Perkowski J., Socha K., Markiewicz-Żukowska R. Female athlete triad and Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): Nutritional management // Nutrients. 2024. V. 16. № 3. P. 359.
 47. Langan-Evans C., Reale R., Sullivan J., Martin D. Nutritional considerations for female athletes in weight category sports // Eur. J. Sport Sci. 2022. V. 22. № 5. P. 720.
 48. De Souza M.J., Koltun K.J., Williams N.I. The role of energy availability in reproductive function in the female athlete triad and extension of its effects to men: An initial working model of a similar syndrome in male athletes // Sports Med. 2019. V. 49. № 2. P. 125.
 49. Hutson M.J., O'Donnell E., Brooke-Wavell K. et al. Effects of low energy availability on bone health in endurance athletes and high-impact exercise as a potential countermeasure: A narrative review // Sports Med. 2021. V. 51. № 3. P. 391.
 50. Watkins R.A., Guillen R.V. Primary care considerations for the pediatric endurance athlete // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2024. V. 17. № 3. P. 76.
 51. Hamstra-Wright K.L., Huxel Bliven K.C., Napier C. Training load capacity, cumulative risk, and bone stress injuries: A narrative review of a holistic approach // Front. Sports Act. Living. 2021. V. 3. P. 665683.
 52. Cadegiani F.A., Kater C.E. Body composition, metabolism, sleep, psychological and eating patterns of overtraining syndrome: Results of the EROS study (EROS-PROFILE) // J. Sports Sci. 2018. V. 36. № 16. P. 1902.
 53. Rogero M.M., Mendes R.R., Tirapegui J. Aspectos neuroendócrinos e nutricionais em atletas com overtraining (Neuroendocrine and nutritional aspects of over-training) // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2005. V. 49. № 3. P.359.

54. Zaryski C., Smith D.J. Training principles and issues for ultra-endurance athlete // *Curr. Sports Med. Rep.* 2005. V. 4. № 3. P. 165.
55. Walsh N.P., Blannin A.K., Robson P.J., Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function. Links and possible mechanisms // *Sports Med.* 1998. V. 26. № 3. P. 177.
56. Talvas J., Norgieux C., Burban E. et al. Vitamin D deficiency contributes to overtraining syndrome in excessive trained C57BL/6 mice // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2023. V. 33. № 11. P. 2149.
57. Cupka M., Sedliak M. Hungry runners – low energy availability in male endurance athletes and its impact on performance and testosterone: Mini-review // *Eur. J. Transl. Myol.* 2023. V. 33. № 2. P. 11104.
58. Varlet-Marie E., Maso F., Lac G., Brun J.F. Hemorheological disturbances in the overtraining syndrome // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004. V. 30. № 3–4. P. 211.
59. Solomon M.L., Briskin S.M., Sabatina N., Steinhoff J.E. The pediatric endurance athlete // *Curr. Sports Med. Rep.* 2017. V. 16. № 6. P. 428.
60. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining // *J. Sports Sci. Med.* 2002. V. 1. № 2. P. 31.
61. Gavrilova E.A., Churbanov O.A., Belodedova M.D. et al. Sudden cardiac death in sport: Global statistics analysis // *Theory and Practice of Physical Culture.* 2021. № 5. P. 31.
62. Solomon M.L., Weiss Kelly A.K. Approach to the underperforming athlete // *Pediatr. Ann.* 2016. V. 45. № 3. P. e91.
63. Indirli R., Lanzi V., Mantovani G. et al. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know // *Front. Endocrinol. (Lau-*sanne). 2022. V. 13. P. 946695.
64. Maïmoun L., Paris F., Coste O., Sultan C. Sport intensif et troubles du cycle chez la jeune femme: Retenissement sur la masse osseuse (Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass) // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016. V. 44. № 11. P. 659.
65. Lania A., Gianotti L., Gagliardi I. et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: An overview // *J. Endocrinol. Invest.* 2019. V. 42. № 9. P. 1001.
66. Keizer H.A., Rogol A.D. Physical exercise and menstrual cycle alterations. What are the mechanisms? // *Sports Med.* 1990. V. 10. № 4. P. 218.
67. Grandys M., Majerczak J., Frolow M. et al. Training-induced impairment of endothelial function in track and field female athletes // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 3502.
68. Cannavò S., Curtò L., Trimarchi F. Exercise-related female reproductive dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* 2001. V. 24. № 10. P. 823.
69. Maïmoun L., Georgopoulos N.A., Sultan C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: Impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 99. № 11. P. 4037.
70. Lambert B.S., Cain M.T., Heimdal T. et al. Physiological parameters of bone health in elite ballet dancers // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020. V. 52. № 8. P. 1668.
71. Hackney A.C., Hooper D.R. Low testosterone: Androgen deficiency, endurance exercise training, and competitive performance // *Physiol. Int.* 2019. V. 106. № 4. P. 379.
72. Fry A.C., Kraemer W.J., Ramsey L.T. Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 85. № 6. P. 2352.
73. Hooper D.R., Kraemer W.J., Stearns R.L. et al. Evidence of the Exercise-Hypogonadal Male Condition at the 2011 Kona Ironman World Championships // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2019. V. 14. № 2. P. 170.
74. Hooper D.R., Kraemer W.J., Stearns R.L. et al. Evidence of the exercise-hypogonadal male condition at the 2011 Kona Ironman World Championships // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2019. V. 14. № 2. P. 170.
75. Roberts A.C., McClure R.D., Weiner R.I., Brooks G.A. Overtraining affects male reproductive status // *Fertil. Steril.* 1993. V. 60. № 4. P. 686.
76. Roberts A.C., McClure R.D., Weiner R.I., Brooks G.A. Overtraining affects male reproductive status // *Fertil. Steril.* 1993. V. 60. № 4. P. 686.
77. Miyamoto M., Shibuya K. Sleep duration has a limited impact on the prevalence of menstrual irregularities in athletes: A cross-sectional study // *Peer. J.* 2024. V. 12. P. e16976.
78. Bezuglov E.N. Relative energy deficiency syndrome in sports: A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 160 p.
79. Brenner J.S., Watson A. Overuse Injuries, overtraining, and burnout in young athletes // *Pediatrics.* 2024. V. 153. № 2. P. e2023065129.
80. Stellingwerff T., Heikura I.A., Meeusen R. et al. Over-training Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): Shared pathways, symptoms and complexities // *Sports Med.* 2021. V. 51. № 11. P. 2251.

The Commonality of Overtraining Syndrome and Relative Energy Deficit Syndrome in Sports (REDs). Literature Review

E. A. Gavrilova*, O. A. Churjanov, O. Y. Pavlova, E. V. Bryntseva,
A. V. Rasskazova, M. V. Gorkin, A. K. Sarkisov, A. B. Didora, V. I. Shitova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
**E-mail: gavrilovaea@mail.ru*

The purpose of article is analysis of the literature comparing the clinical manifestations of overtraining syndrome (OTS) and relative energy deficiency syndrome in sports (REDs). The analysis of publications connected to OTS and REDs was carried out from two literature databases (PubMed and Elibrary.ru). The selection of works for analysis was carried out from 514 articles of two literature databases on the problem of the commonality of OTS and REDs, the connection between these syndromes, as well as issues of impaired availability of energy and nutrients in OTS. A comparative analysis of the clinical manifestations of the two syndromes and evidence of the hypothesis that the relative lack of energy in sports is one of the reasons (theories) for the development of overtraining syndrome in an athlete was carried out. A review and analysis of the literature showed that REDs can be considered a manifestation of OTS, and relative energy deficit in sports (REDs) is only one of the reasons (theories) for the development of overtraining syndrome in athletes, along with other theories (theory of cytokines, oxidative stress, fatigue of the central nervous system and etc.).

Keywords: athletes, overtraining syndrome, relative energy deficiency syndrome in sports (REDs).

ОБЗОРЫ

УДК 577.121+796.92

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ БАЛАНСЕ И ДОСТУПНОСТИ ЭНЕРГИИ В СПОРТЕ

© 2024 г. Е. А. Бушманова*, А. Ю. Людинина**

Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, Сыктывкар, Россия

*E-mail: katerinabushmanova@mail.ru

**E-mail: salu_06@inbox.ru

Поступила в редакцию 06.03.2024 г.

После доработки 28.08.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

Дисбаланс между энергопотреблением и суточным расходом энергии является причиной отрицательного энергетического баланса, а в сочетании с длительными интенсивными физическими нагрузками может привести к развитию низкой доступности энергии (НДЭ). Понятие НДЭ ассоциируется с целым рядом эндокринных, сердечно-сосудистых, воспалительных, желудочно-кишечных и психических изменений, которые были объединены под термином “относительный дефицит энергии в спорте” (*Relative Energy Deficiency in Sport, RED-S*). Проведенный анализ мировой литературы показал высокую распространенность НДЭ и *RED-S* на фоне недостаточной осведомленности тренеров и спортсменов о дефиците энергии и его негативных последствиях для здоровья, что актуализирует значимость данной проблемы. Именно поэтому вопросы ранней диагностики, адекватного лечения и профилактики *RED-S* с учетом специфики вида спорта, пола и возраста имеют большое практическое значение.

Ключевые слова: энергетический баланс, доступность энергии, относительный дефицит энергии в спорте, рациональное питание, спортсмены.

DOI: 10.31857/S0131164624060101 **EDN:** AFHEWH

Нагрузки в современном спорте, выполняемые на пределе физиологических возможностей, в сочетании с нервно-психическим напряжением приводят к возникновению биохимических и функциональных сдвигов, влияющих на физическую работоспособность. В связи с этим результативное выступление спортсменов требует не только правильного построения тренировочного процесса, но и постоянного проведения медико-биологической диагностики функционального состояния с целью раннего предупреждения негативных последствий относительного дефицита энергии для здоровья.

Дисбаланс между энергопотреблением (ЭП) и суточным расходом энергии является причиной отрицательного энергетического баланса (ЭБ), а в сочетании с длительными интенсивными физическими нагрузками (ФН) может привести к развитию низкой доступности энергии (НДЭ). Понятие НДЭ ассоциируется с целым рядом эндокринных, сердечно-сосудистых, воспалительных, желудочно-кишечных и психических изменений, которые были объединены под термином “относительный дефицит энергии в спорте” (*Relative Energy Deficiency in Sport, RED-S*) [1]. На фоне НДЭ происходит

развитие *RED-S*, связанного в первую очередь с диетическими ограничениями, обусловленными требованиями тренерского состава или собственными представлениями спортсмена о позитивном влиянии снижении массы тела (МТ) на физическую работоспособность. Несмотря на разработанные международные рекомендации по питанию [2, 3], большинство спортсменов по-прежнему испытывают энергодефицит в разные периоды годового цикла.

Исследования НДЭ и *RED-S* были сосредоточены в основном на женщинах, однако спортсмены-мужчины также могут быть подвержены воздействию НДЭ [4]. Для них прослеживаются последствия, аналогичные триаде спортсменок, такие как нарушение пищевого поведения, снижение концентрации половых гормонов и низкая минеральная плотность костной ткани [5]. При этом, независимо от пола, риски НДЭ и *RED-S* наиболее высоки для тех спортсменов, которые участвуют в соревнованиях на выносливость, и в тех видах спорта, где важен оптимальный компонентный состав тела [6, 7].

Поверхностное представление спортсменов и тренеров о понятии *RED-S* и потенциальных негативных последствиях отрицательного ЭБ и НДЭ для здоровья и физической работоспособности [8] актуализирует важность изучения энергодефицита в спорте. В настоящем обзоре обобщена научная литература, в которой описаны современные концепции ЭБ, НДЭ и *RED-S* у спортсменов.

Энергетический баланс в годичном цикле спортсменов циклических видов спорта, в том числе лыжников-гонщиков

Суточный расход энергии нетренированного человека включает в себя энерготраты покоя (ЭТП), пищевой термогенез, энерготраты при ФН и без ФН [9, 10]. У спортсменов процентное соотношение компонентов суточных энерготрат меняется в силу специфики спортивной деятельности и проявляется в снижении ЭТП до 50% [11, 12], в основном за счет увеличения энерготрат при ФН, которые могут варьироваться в пределах 25–75% [13] в зависимости от этапа годичного цикла [14, 15]. О необходимости учета расхода энергии для построения эффективного тренировочного процесса и взаимосвязи компонентов суточных энерготрат с особенностями питания, интенсивностью и длительностью ФН спортсменов можно ознакомиться в обзоре [16].

С целью обеспечения высокой физической работоспособности и результативности на разных этапах годичного цикла в спорте высших достижений перед каждым спортсменом, тренирующим выносливость, стоит задача согласовать суточные энерготраты и ЭП для достижения устойчивого ЭБ: ЭБ = ЭП (ккал/сут) – суточные энерготраты (ккал/сут) [17, 18].

Как показывает ряд работ, у большинства спортсменов циклических видов спорта выявлен отрицательный ЭБ (табл. 1) как на этапе подготовки [19–27], так и на этапе соревнований [22, 26, 28–34]. Причем значение дефицита энергии в подготовительный период составляло в среднем 304 ккал/сут для мужчин и 1145 ккал/сут для женщин, в соревновательный период – 2177 ккал/сут для мужчин и 1252 ккал/сут для женщин. Положительный ЭБ в подготовительный период выявлен только у лыжников-гонщиков мужского пола [25], в соревновательный – у спортсменов, занимающихся плаванием [35].

Наиболее очевидным объяснением отрицательного ЭБ среди спортсменов на протяжении всего годичного цикла является классический вопрос о недооценке количества потребляемой энергии. Среди спортсменов непреднамеренное занижение показателей при самостоятельной оценке ЭП может составлять 10–45% суточных энерготрат [36].

Также причины сниженных показателей ЭП могут заключаться в том, что в подготовительный период спортсмены часто целенаправленно уменьшают общее потребление калорий для снижения МТ на фоне большого объема тренировочной нагрузки [14]. Другим объяснением отрицательного ЭБ может служить неточность методов, используемых для оценки ЭП и суточных энерготрат среди спортсменов. В соревновательный период выявление энергодефицита можно объяснить тем, что суточные энерготраты изучаются в дни реальных соревнований, где интенсивность ФН максимальна, а не во время обычных тренировочных дней соревновательного периода, что, вероятно, указывает на переоценку значений суточных энерготрат [14].

Во время подготовительного периода краткосрочный отрицательный ЭБ, ведущий к увеличению использования запасов энергии, по мнению тренеров и спортсменов, допустим для достижения пика формы, но во время соревновательного периода ЭБ необходимо поддерживать на должном уровне [37].

Интерпретация регуляции ЭБ и связанных с ним метаболических изменений в ответ на ФН важна для коррекции тренировочного и восстановительных процессов [9]. Значение МТ остается стабильным при устойчивом ЭБ, однако даже кратковременный дисбаланс энергии в организме может сопровождаться динамическими компенсаторными реакциями, изменяющими МТ [38], причем увеличение/уменьшение МТ приходится на 60–80% изменений жировой массы тела (ЖМТ) [39]. При этом с увеличением уровня физической активности, в частности у высококвалифицированных спортсменов, вариативность МТ незначительна при нарушении ЭБ [40]. Тем не менее длительный отрицательный ЭБ во время тренировочного периода часто приводит к ряду физических (потеря безжировой массы тела (БМТ), снижение качества сна, гормональные изменения, тахикардия в состоянии покоя) и психологических (апатия к тренировкам, повышенный стресс) последствий [41, 42], а любое дальнейшее увеличение тренировочной нагрузки может привести к развитию перетренированности и повышенной заболеваемости [42]. Поэтому для поддержания устойчивого ЭБ каждому спортсмену необходимо следовать рекомендациям по питанию [2, 3] в соответствии с требованиями, предъявляемыми к различным этапам годичного цикла [43].

В ответ на длительный отрицательный ЭБ (обычно вызванный в спорте снижением энергетической ценности рационов и/или увеличением ФН) развивается адаптивный термогенез (АТ) – снижение энерготрат, выражющееся в изменении МТ и компонентного состава тела [44, 45]. В литературе до сих пор отсутствует единое четкое

Таблица 1. Энергетический баланс среди спортсменов циклических видов спорта в подготовительный и соревновательный периоды тренировочного макроцикла

| Период | <i>n</i> | Энерготраты | | ЭП, ккал/сут | Вид спорта (пол) | Источник |
|--------|----------|-----------------|----------------|--------------|------------------|----------|
| | | Покой, ккал/сут | Суточные, ккал | | | |
| П | 9 | 1327 ± 83 | 3913 ± 556 | 2459 ± 304 | Бег (Ж) | [19] |
| П | 6 | 1581 ± 63 | 4514 ± 739 | 3784 ± 91 | Бег (М) | [20] |
| П | 9 | 1571 ± 35 | | 2321 ± 111 | Бег (Ж) | [21] |
| П | 11 | | 2159 ± 284 | 1816 ± 549 | Бег (Ж) | [22] |
| П | 9 | | 2520 ± 304 | 2015 ± 542 | Плавание (Ж) | [22] |
| П | 7 | 1389 ± 34 | 3957 ± 1219 | 2214 ± 313 | Гребля (Ж) | [23] |
| П | 9 | 1531 ± 53 | 3492 ± 249 | 3165 ± 318 | Бег (М) | [24] |
| П | 4 | | 7213 ± 1003 | 7213 ± 1099 | Лыжные гонки (М) | [25] |
| П | 4 | | 4371 ± 525 | 4347 ± 454 | Лыжные гонки (Ж) | [25] |
| П | 23 | | 3095 ± 582 | 2255 ± 790 | Лыжные гонки (М) | [26] |
| П | 10 | | 2580 ± 307 | 1988 ± 319 | Лыжные гонки (Ж) | [26] |
| П | 7 | 1958 ± 382 | 4060 ± 955 | 3869 ± 382 | Лыжные гонки (М) | [27] |
| C | 11 | | 2188 ± 239 | 1679 ± 546 | Бег (Ж) | [22] |
| C | 19 | | 13853 ± 2388 | 5493 ± 2866 | Бег, марафон (М) | [28] |
| C | 6 | | 10748 ± 1910 | 3105 ± 1194 | Бег, марафон (Ж) | [28] |
| C | 8 | | 10246 ± 1624 | 5446 ± 2126 | Веломарафон (М) | [29] |
| C | 42 | 1652 ± 248 | 4602 ± 538 | 2648 ± 837 | Велогонки (М) | [30] |
| C | 8 | 2259 ± 189 | 3981 ± 244 | 3552 ± 724 | Велогонки (Ж) | [31] |
| C | 4 | | 6420 ± 470 | 4918 ± 810 | Велогонки (М) | [32] |
| C | 15 | 1800 ± 87 | 3065 ± 290 | 2275 ± 665 | Плавание (Ж) | [33] |
| C | 5 | 1840 ± 130 | 5593 ± 495 | 3136 ± 227 | Плавание (Ж) | [34] |
| C | 53 | | 3556 ± 1025 | 3895 ± 621 | Плавание (М, Ж) | [35] |
| C | 9 | | 2550 ± 210 | 1890 ± 709 | Плавание (Ж) | [22] |
| C | 23 | | 2911 ± 508 | 2125 ± 639 | Лыжные гонки (М) | [26] |
| C | 10 | | 2466 ± 327 | 2011 ± 330 | Лыжные гонки (Ж) | [26] |

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$; ЭП – энергопотреблением; П – подготовительный; С – соревновательный; М – мужской; Ж – женский.

определение и методология оценки АТ [45]. Предполагаемые факторы, способствующие развитию АТ, включают изменения в работе симпатической нервной системе (СНС), гормональной регуляции и активности метаболических путей [46, 47]. А в контексте дефицита или избытка ЭП само существование АТ остается спорным [48].

При снижении веса АТ дифференцируют в зависимости от: 1) ЭТП и энерготрат вне ЭТП, 2) фаз снижения МТ, связанных с мобилизацией гликогена, и 3) поддержания сниженной МТ, затрагивающей защитные механизмы организма и риски обратного набора веса [47]. Различают три фазы снижения МТ (рис. 1), ориентированные на две регуляторные системы: изменение метabolизма в ответ на отрицательный ЭБ (фаза I) и поддержание веса после снижения МТ (фаза III). В промежутке (фаза II) изменения энерготрат пропорциональны изменению МТ, а дальнейшего АТ не происходит [44, 46, 47]. В ответ на отрицательный ЭБ снижается поступление диетических (пищевых) источников углерода в митохондрии и, соответственно, потребность в синтезе аденоэозинтрифосфата дополнительно компенсируется окислением гликогена и триглицеридов. В связи с этим важнейшей характеристикой фазы I является истощение

запасов гликогена, а фазы III – потеря жировых отложений [47].

В течение первой недели (фаза I) в результате ограничения калорийности рациона АТ рассматривается как срочная адаптация к отрицательному ЭБ. При этом происходит резкое снижение ЭТП и МТ, затем значение ЭТП поддерживается на относительно постоянном уровне вне зависимости от продолжающегося снижения МТ. Напротив, адаптация энерготрат вне покоя прямо пропорциональна потере МТ [44, 47]. В контексте долгосрочного ограничения потребления энергии АТ может привести в целом к снижению ЭТП на 5–10% от первоначальных значений [49], а в ответ на резкую потерю МТ снижение ЭТП может достигать 40–50% [50, 51].

При длительном дефиците калорий развивается фаза II, характеризующаяся потерей ЖМ, активноклеточной массы и мышечной массы, в ответ на продолжающийся отрицательный ЭБ вплоть до точки, где достигается новое устойчивое состояние. Затем поддержание МТ (фаза III) обусловлено степенью снижения ЖМ, низкими уровнем лептина и T_3 , а также низкой активностью СНС. Этот эндокринный паттерн несет в себе риск набора излишнего веса вследствие нарушения питания, а

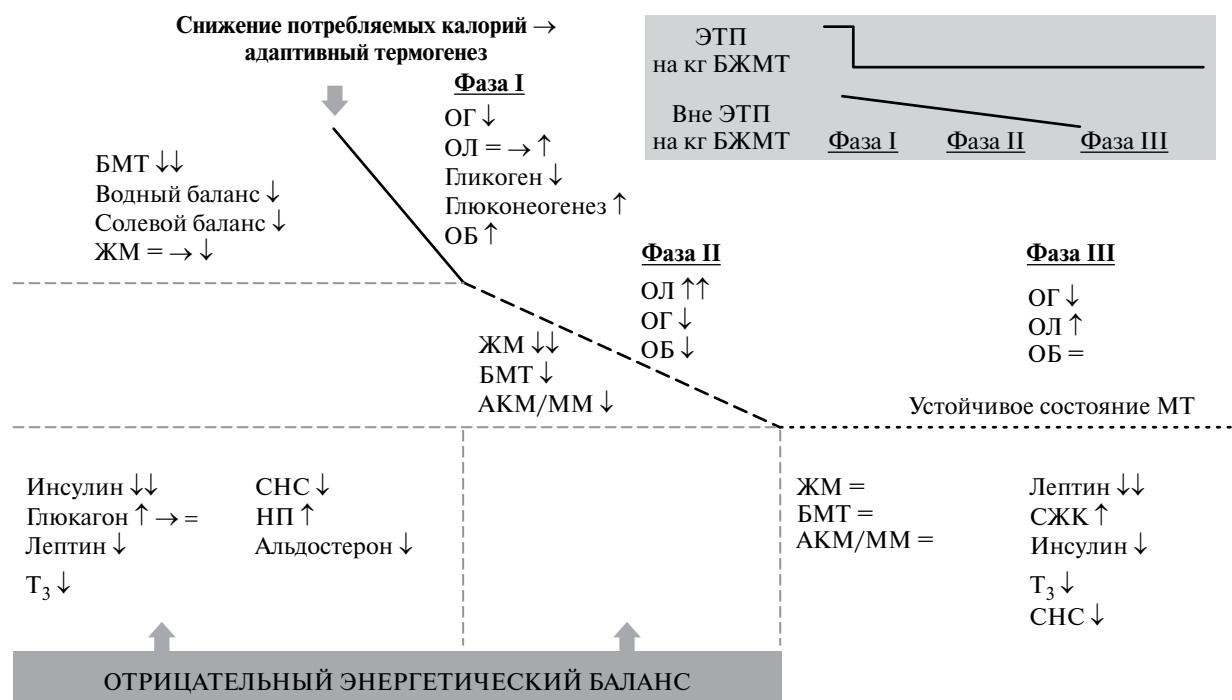


Рис. 1. Метаболическая адаптация при потере массы тела в результате отрицательного энергетического баланса (адаптировано по [47]).

БМТ – безжировая масса тела; ЖМТ – жировая масса тела; АКМ – активная клеточная масса; ММ – мышечная масса; СЖК – свободные жирные кислоты; T_3 – трийодтиронин; СНС – симпатическая нервная система; НП – натрийуретические пептиды; ОГ – окисление глюкозы; ОЛ – окисление липидов; ОБ – окисление белков.

достижение нулевого значения ЭБ не означает, что достигнут здоровый метаболический баланс [52]. Однако вопрос о том, сохраняется ли метаболическая адаптация после достижения организмом стабилизации веса (и, следовательно, теоретически нейтрального ЭБ) в их новой заданной, точке остается спорным [48].

Ограниченные данные [53] свидетельствуют о том, что компонентный состав тела спортсменов может влиять на изменения ЭТП при длительной интенсивной ФН. Считается, что спортсмены могут достичь определенного порога метаболической адаптации в ответ на относительно меньшие вариации МТ [48]. Кроме того, показано, что доступность углеводов (содержание гликогена в печени и мышцах) является ключевым регулирующим фактором ЭБ [54]. Следовательно, если доступность углеводов является регулятором ЭБ, то это может объяснить, почему спортсмены и физически активные люди, для которых характерна высокая чувствительность к инсулину, демонстрируют компенсаторное сокращение ЭП после предыдущего высококалорийного ЭП [55], а также отсутствие дефицита энергии при ФН за счет последующего увеличения ЭП. Однако это, вероятно, происходит на фоне многих других физиологических факторов, также способствующих регулированию ЭБ [9, 56].

Таким образом, поддержание устойчивого уровня ЭБ способствует сохранению стабильной МТ и оптимального компонентного состава тела. Отрицательный ЭБ в подготовительный период годичного цикла может быть вызван высокointенсивными ФН или несоответствующим ЭП относительно суточных энерготрат, что распространено среди спортсменов циклических видов спорта. Однако в долгосрочной перспективе возникновение отрицательного ЭБ в соревновательный и подготовительный периоды может привести к пагубным последствиям для здоровья спортсменов, учитывая тот факт, что кульминацией хронического отрицательного ЭБ может стать изменение в доступности энергии.

Относительный дефицит энергии в спорте

В последнее время была разработана концепция доступности энергии (ДЭ), которая оказалась более информативна в отношении спортсменов, стремящихся скорректировать МТ и компонентный состав тела на фоне интенсивных ФН [57]. Так, ДЭ – это общее количество энергии, доступное для основных физиологических функций после учета энергии, затраченной на тренировочную нагрузку, с разницей между этими значениями, стандартизованных на БМТ спортсмена [6, 52].

На сегодняшний день ДЭ определяется по формуле (1) и выражается в $\text{ккал}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{БМТ}$ [58]:

$$\text{Доступность энергии} = \frac{\text{ЭП (ккал)} - \text{энерготраты при ФН (ккал)}}{\text{БМТ (кг)}} \cdot (1)$$

Спортсмены, тренирующие выносливость, стремятся к низкому проценту жировой массы (%ЖМ) в организме и повышенному уровню БМТ [42]. Для достижения желаемого результата многие спортсмены ограничивают калорийность рациона, что в большинстве случаев сопровождается пищевыми расстройствами и приводит к развитию НДЭ – состояния, при котором остается недостаточно энергии в организме для поддержания оптимальных физиологических функций в конце дня. Спортсмены могут непреднамеренно столкнуться с НДЭ в периоды частых интенсивных ФН и/или при недостаточном длительном ЭП [6, 37, 58, 59].

В последние годы концепция НДЭ расширилась термином *RED-S* [57, 58], под которым понимают синдром, вызывающий гормональный дисбаланс, нарушения реструктуризации костей, иммунной системы, функции желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (рис. 2), а также негативно влияющий на самочувствие и физическую работоспособность спортсменов [37, 58, 60]. При этом НДЭ является этиологическим фактором, лежащим в основе *RED-S* [58].

Несмотря на то, что концепция НДЭ активно изучается в настоящее время, многие спортсмены и их тренеры по-прежнему не знакомы с последствиями НДЭ или не знают о *RED-S* вообще [8]. Хотя уже установлено, что к видам спорта с высоким риском развития *RED-S* относятся те, где ключевые параметры успешности напрямую взаимосвязаны с контролем МТ и строго определены стандартами компонентного состава тела, что с высокой долей вероятности обуславливает низкое ЭП и повышенные ФН [17]. В большинстве случаев состояние НДЭ может легко остаться нераспознанным, поскольку нет четких клинических признаков (кроме нарушения менструальной функции у спортсменок), связанных с ним, а также невозможно точно определить нижний порог ДЭ [61]. Для женщин было предложено пороговое значение 45 ккал/кг БМТ/день [62], для мужчин два нижних порога – 15 ккал/кг БМТ/день [63] и 30 ккал/кг БМТ/день [64].

В 2014 г. Международный олимпийский комитет разработал инструмент клинической оценки *RED-S* для спортсменов и физически активного населения [1], в котором в зависимости от анамнеза и результатов физиологического обследования спортсмен классифицируется в одну из трех категорий, определяющих участие в спорте: высокий риск (красный свет), умеренный риск (желтый



Рис. 2. Физиологические нарушения при относительном дефиците энергии в спорте.

Триада относится к спортсменам женского пола.

свет), низкий риск (зеленый свет). Данный инструмент является предпочтительным, но не золотым стандартом, поскольку симптоматика *RED-S* сложна и включает широкий спектр физиологических (низкий %ЖМ, снижение минеральной плотности костной ткани, отсутствие менструального цикла, нарушения электрокардиограммы, рецидивирующие заболевания и травмы), психологических (депрессия, тревога, изменения настроения и признаки неупорядоченного питания / расстройств пищевого поведения) и поведенческих характеристик [1, 59]. Поскольку *RED-S* оказывает всестороннее влияние на организм спортсменов, крайне важно уметь выявлять факторы риска НДЭ и наличие симптомов, связанных с НДЭ/*RED-S* на ранней стадии [56]. Диагностика *RED-S* включает следующие методы диагностики: самооценку (опросники и шкалы), лабораторную диагностику (биохимический и гормональный анализ крови), физическую диагностику (антропометрия, артериальное давление) и аппаратную диагностику (плотность костной ткани, оценка состава тела и обмена веществ).

Эффекты влияния НДЭ (рис. 3) на организм выражаются в изменении уровня целого ряда важных для метаболизма гормонов и биологических субстанций, в том числе лютеинизирующего гормона, эстрогена, тестостерона, инсулина, кортизола, гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), гормонов щитовидной железы, грелина, лептина, глюкозы и жирных кислот, что также обуславливает развитие разнообразных патологических состояний в различных системах организма [52].

В отношении развития НДЭ зачастую важную (если не определяющую) роль играют факторы, специфичные для конкретного вида спорта, а также психотип спортсменов. В исследованиях сообщают о снижении уровня лептина при значениях $\Delta \text{ДЭ} \leq 30 \text{ ккал/кг БМТ/день}$, независимо от того достигается НДЭ за счет дефицита калорий и/или интенсивной ФН [63]. Еще одним гормоном, играющим важную роль в патогенезе развития *RED-S*, является грелин, концентрация которого обратно пропорциональна потере МТ и ДЭ. Вне зависимости от физической активности уровень T_3 последовательно снижается в ответ на НДЭ, что характерно для женщин в долгосрочной перспективе [65], однако краткосрочные и долгосрочные последствия НДЭ в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа для мужчин неясны [63, 66].

Находясь в устойчивом ЭБ, высвобождение ГР гипофизом стимулирует высвобождение ИФР-1 из печени, который уменьшает высвобождение ГР гипофизом по принципу отрицательной обратной связи. Во время голодания печень становится нечувствительной к ГР, что компенсируется повышенным выделением ГР гипофизом при снижении циркулирующего ИФР-1 [67]. Аналогичным образом, НДЭ последовательно увеличивает циркулирующий ГР с сопутствующим снижением циркулирующего ИФР-1 [68].

В ответ на НДЭ наблюдается снижение уровня глюкозы в крови, повышение уровня свободных жирных кислот, глицерина и β -гидроксибутирата [59, 62, 63]. В отличие от положительного кардиопротекторного влияния ФН, при развитии

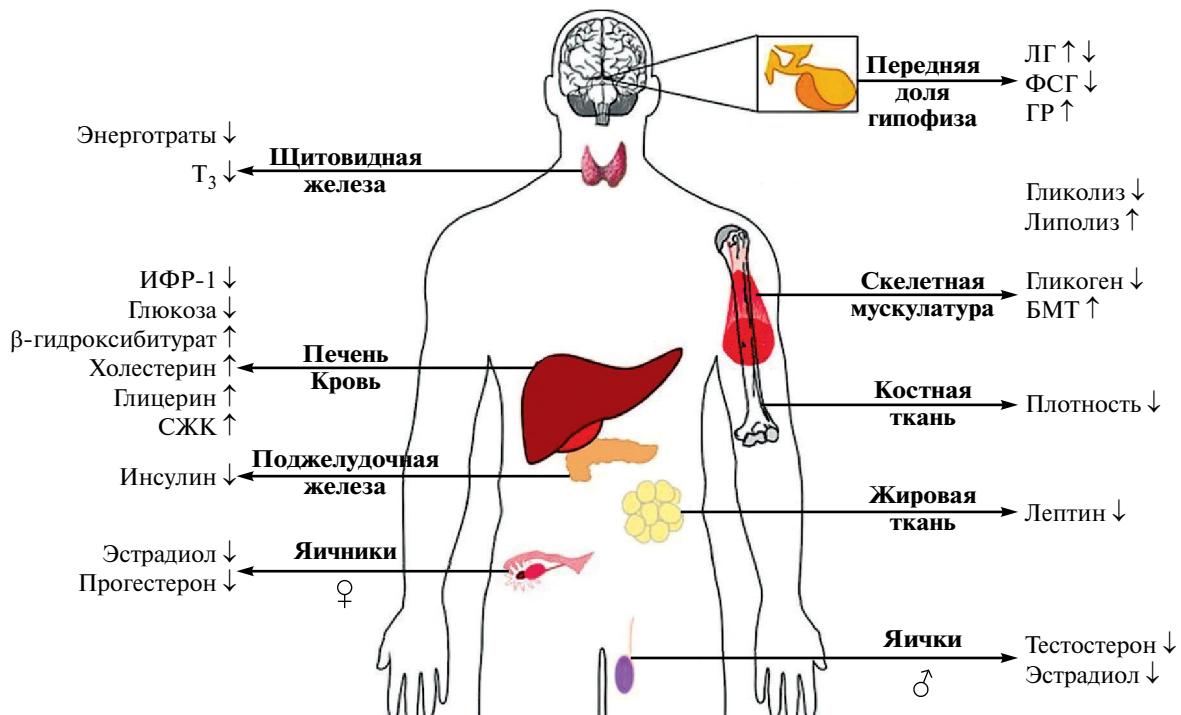


Рис. 3. Обзор отдельных эффектов для организма на фоне низкой доступности энергии. T_3 – трийодтиронин, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста, СЖК – свободно-жирные кислоты, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ГР – гормон роста, БМТ – безжировая масса тела.

сстояния НДЭ наблюдается, наоборот, повышение уровня холестерина, что оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему [7]. Снижение утилизации углеводов на фоне повышенного окисления жиров при НДЭ у спортсменов необходимо с целью экономии ограниченного запаса гликогена, лимитирующего высокую работоспособность, что может сопровождаться увеличением процента БМТ [69].

Низкая выработка половых гормонов у спортсменов-женщин ассоциирована с быстрой потерей костной массы, а также вызывает нарушения менструального цикла (сниженный уровень эстрогена) [70], и гипогонадное состояние при ФН (сниженный уровень тестостерона) – у спортсменов-мужчин [71]. При развитии НДЭ происходит повышение уровня гормонов стресса: катехоламинов и кортизола, что создает предпосылки для развития более выраженных негативных эффектов на организм спортсменов. В целом изменение эндокринного профиля, вызванное НДЭ, повышает вероятность возникновения переломов, вызывает перестройку организма, направленную на снижение энерготрат.

Длительное пребывание в состоянии НДЭ также нарушает мышечную адаптацию, важную как для спортсменов, тренирующих выносливость, так и для занимающихся силовыми видами спорта [37].

В некоторых случаях влияние НДЭ на физическую работоспособность может быть замаскировано эффектом снижения МТ (рис. 4). Потеря МТ может маскировать сниженную физическую работоспособность у спортсменов с НДЭ (рис. 4, А). В этом случае для спортсменов характерна средняя физическая работоспособность, при этом положительный эффект снижения МТ равен отрицательному влиянию НДЭ. Положительный эффект потери МТ, как правило, сопровождается высокой физической работоспособностью и перевешивает негативное влияние НДЭ (рис. 4, Б). Тогда для спортсменов характерна высокая физическая работоспособность, но реализовать в полной мере свой потенциал они не могут из-за НДЭ. Когда негативное влияние НДЭ перевешивает положительный эффект снижения МТ, наблюдается снижение физической работоспособности и развивается повышенная утомляемость, связанная с НДЭ (рис. 4, В).

Оценка ДЭ является трудоемкой задачей, поскольку нет эталонных методов для определения ЭП, энерготрат при ФН и БМТ [6]. Учитывая, что негативные эффекты НДЭ и RED-S затрагивают большое количество систем и органов, диагностика спортсменов в этом вопросе приобретает еще более сложный характер. Поэтому поиск новых косвенных маркеров для диагностики НДЭ является актуальным вопросом в последнее время [59].

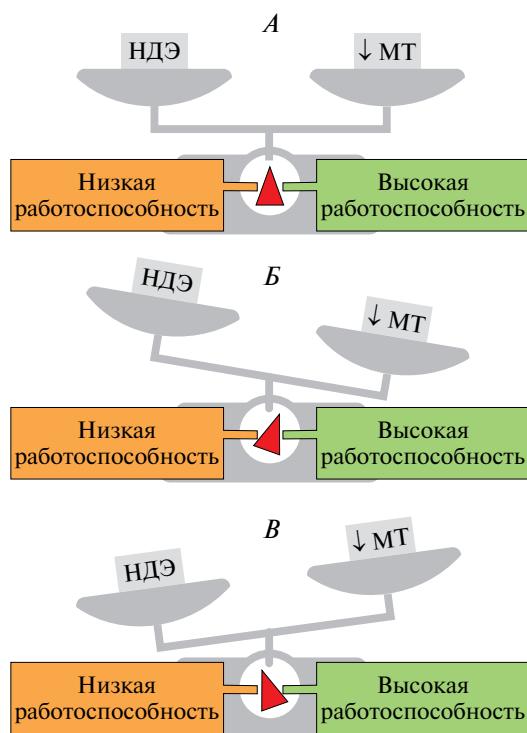


Рис. 4. Взаимосвязь между массой тела спортсмена, низкой доступностью энергии и физической работоспособностью.

Установлено, что у спортсменов с НДЭ показатель ЭТП снижен относительно БМТ по сравнению с теми, у кого диагностирована оптимальная ДЭ [72]. В связи с этим было высказано предположение,

что отношение измеренных ЭТП (иЭТП) к прогнозируемому (расчетному) ЭТП (рЭТП) является валидным маркером НДЭ [4]. Общепринятое значение этого коэффициента < 0.90 диагностирует НДЭ. Однако показано, что пороговое значение коэффициента для обнаружения НДЭ варьируется в зависимости от выбранного прогнозирующего уравнения ЭТП [73]. Именно поэтому данный метод лучше всего использовать в сочетании с другими инструментами оценки ДЭ и RED-S [72, 74].

Симптоматика RED-S имеет большое сходство с синдромом перетренированности, в основе которого находятся функциональные изменения в оси гипоталамус-гипофиз. При этом на развитие RED-S и синдрома перетренированности оказывает влияние нарушение питания и НДЭ. Несмотря на схожесть концепций ДЭ и ЭБ из-за связи ЭП с расходом энергии, их направленность принципиально различна. Концепция ЭБ связывает ЭП со всеми компонентами суточных энерготрат и обычно используется в контексте изменений МТ и/или компонентного состава тела, вызванных диетическими ограничениями и/или ФН. Напротив, концепция ДЭ связывает ЭП только с энерготратами при ФН и, таким образом, относится к количеству энергии, доступной для поддержания других физиологических функций вне ФН (рис. 5).

В связи с этим численное значение ДЭ не зависит от других (динамических) компонентов энерготрат, а, следовательно, не подвержено влиянию АТ [52]. Важным ограничением концепции ДЭ является то, что она не учитывает энерготраты без ФН и термогенез, вызванных холодом, который,

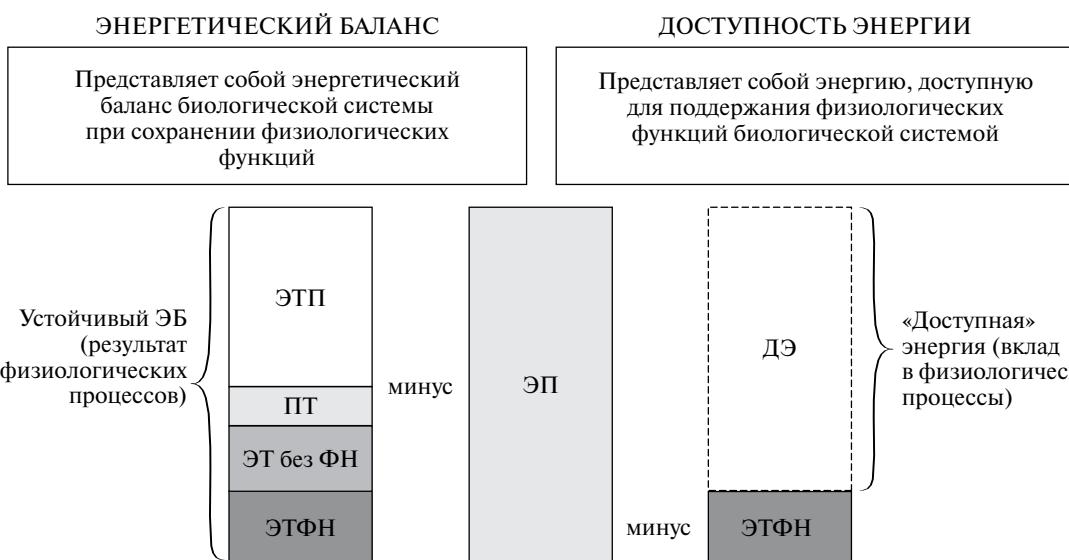


Рис. 5. Различия в концепциях энергетического баланса и доступности энергии.
ЭТП – энерготраты покоя; ПТ – пищевой термогенез; ЭТ без ФН – энерготраты без физической нагрузки; ЭТФН – энерготраты при физической нагрузке; ЭП – энергопотребление; ДЭ – доступность энергии; ЭБ – энергетический баланс.

как правило, не берется в расчет в термонейтральных условиях [12]. С физиологической точки зрения нет разницы в энерготратах при ФН и других видах физической активности, определяющихся как любое движение тела, поэтому для установления истинного значения ДЭ необходимо учитывать энерготраты без ФН, что может быть технически сложно осуществимо. Несмотря на то, что вклад энерготрат без ФН в суточный расход энергии ниже у спортсменов в связи с высокими энерготратами при ФН и меньшим количеством времени, доступного для энерготрат без ФН, не следует игнорировать учет энерготрат без ФН при расчете ДЭ [52].

Таким образом, несмотря на то, что относительный дефицит энергии в спорте активно изучается, еще остается ряд спорных моментов, таких как детерминация допустимого значения нижнего порога ДЭ, поиск ранних биомаркеров для диагностики дефицита энергии и косвенных предикторов НДЭ, а также проведение комплексных обследований для установления краткосрочных и долгосрочных влияний НДЭ и RED-S на организм с целью предотвращения проблем со здоровьем и физической работоспособностью не только среди спортсменов, но и физически активного населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом ряде спортивных дисциплин энергодефицит может считаться одной из важнейших проблем, оказывающих негативное влияние как на спортивные результаты, так и на функциональное состояние спортсменов. При этом компетентность тренеров, врачей и спортсменов в области синдрома относительного дефицита энергии, потенциальных негативных последствий низкой доступности энергии для здоровья и физической работоспособности чрезвычайно низкая. Несмотря на разницу в концепциях ЭБ и ДЭ, учет этих показателей важен для правильного построения тренировочного процесса и своевременного выявления энергодефицита. Именно поэтому вопросы ранней диагностики, адекватного лечения и профилактики НДЭ и RED-S с учетом специфики вида спорта, возраста и пола имеют большое практическое значение.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств субсидии на выполнение Государственного задания № ГР1021051201877-3-3.1.8 (2022-2026).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L.M. et al. The IOC consensus statement: Beyond the female athlete triad – Relative energy deficiency in sport (RED-S) // Br. J. Sports Med. 2014. V. 48. № 7. P. 491.
- Kerksick C.M., Wilborn C.D., Roberts M.D. et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2018. V. 15. № 1. P. 38.
- Jagim A.R., Fields J.B., Magee M. et al. The influence of sport nutrition knowledge on body composition and perceptions of dietary requirements in collegiate athletes // Nutrients. 2021. V. 13. № 7. P. 2239.
- Logue D.M., Madigan S.M., Melin A. et al. Low energy availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge and impact on sport performance // Nutrients. 2020. V. 12. № 3. P. 835.
- De Souza M.J., Koltun K.J., Williams N.I. What is the evidence for a Triad-like syndrome in exercising men? // Curr. Opin. Physiol. 2019. V. 10. P. 27.
- Burke L.M., Close G.L., Mooses M. et al. Relative energy deficiency in sport in male athletes: A commentary on its presentation among selected groups of male athletes // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2018. V. 28. № 4. P. 364.
- Logue D.M., Madigan S.M., Delahunt E. et al. Low energy availability in athletes: A review of prevalence, dietary patterns, physiological health, and sports performance // Sport Med. 2018. V. 48. № 1. P. 73.
- Brunet P., Ambresin A.E., Gojanovic B. What do you know of RED-S? A field study on adolescent coaches' knowledge // Rev. Med. Suisse. 2019. V. 15. № 657. P. 1334.
- Gonzalez J.T., Betts J.A., Thompson D. Carbohydrate availability as a regulator of energy balance with exercise // Exerc. Sport Sci. Rev. 2019. V. 47. № 4. P. 215.
- Taguchi M., Manore M.M. Reexamining the calculations of exercise energy expenditure in the energy availability equation of free-living athletes // Front. Sports Act. Living. 2022. V. 4. P. 885631.
- Esteves de Oliveira F.C., de Mello Cruz A.C., Gonçalves Oliveira C. et al. Energy expenditure of healthy Brazilian adults: a comparison of methods // Nutr. Hosp. 2008. V. 23. № 6. P. 554.
- Levine J.A. Measurement of energy expenditure // Public Health Nutr. 2005. V. 8. № 7A. P. 1123.
- Blasco Redondo R. Resting energy expenditure; assessment methods and applications // Nutr. Hosp. 2015. V. 31. Suppl 3. P. 245.
- Heydenreich J., Kayser B., Schutz Y., Melzer K. Total energy expenditure, energy intake, and body composition in endurance athletes across the training season: A systematic review // Sports Med. Open. 2017. V. 3. № 1. P. 8.
- MacKenzie-Shalders K., Kelly J.T., So D. et al. The effect of exercise interventions on resting metabolic rate: A systematic review and meta-analysis // J. Sports Sci. 2020. V. 38. № 14. P. 1635.

16. Бушманова Е.А., Людинина А.Ю. Современные подходы к оценке энерготрат и энергопотребления у спортсменов // Вопросы питания. 2023. Т. 92. № 5(549). С. 16.
17. Burke L.M., Lundy B., Fahrenholz I.L., Melin A.K. Pitfalls of conducting and interpreting estimates of energy availability in free-living athletes // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2018. V. 28. № 4. P. 350.
18. Siedler M.R., De Souza M.J., Albracht-Schulte K. et al. The influence of energy balance and availability on resting metabolic rate: Implications for assessment and future research directions // Sports Med. 2023. V. 53. № 8. P. 1507.
19. Schulz L.O., Alger S., Harper I. et al. Energy expenditure of elite female runners measured by respiratory chamber and doubly labeled water // J. Appl. Physiol. 1992. V. 72. № 1. P. 23.
20. Motonaga K., Yoshida S., Yamagami F. et al. Estimation of total daily energy expenditure and its components by monitoring the heart rate of Japanese endurance athletes // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo). 2006. V. 52. № 5. P. 360.
21. Herring J.L., Mole P.A., Meredith C.N., Stern J.S. Effect of suspending exercise training on resting metabolic rate in women // Med. Sci. Sports Exerc. 1992. V. 24. № 1. P. 59.
22. Hassapidou M.N., Manstrantoni A. Dietary intakes of elite female athletes in Greece // J. Hum. Nutr. Dietetics. 2001. V. 14. № 5. P. 391.
23. Hill R.J., Davies P.S. Energy intake and energy expenditure in elite lightweight female rowers // Med. Sci. Sports Exerc. 2002. V. 34. № 11. P. 1823.
24. Fudge B.W., Westerterp K.R., Kiplamai F.K. et al. Evidence of negative energy balance using doubly labelled water in elite Kenyan endurance runners prior to competition // Br. J. Nutr. 2006. V. 95. № 1. P. 59.
25. Sjodin A.M., Andersson A.B., Hogberg J.M., Westerterp K.R. Energy balance in cross-country skiers: a study using doubly labeled water // Med. Sci. Sports Exerc. 1994. V. 26. № 6. P. 720.
26. Papadopoulou S.K., Gouvinaki A., Grammatikopoulou M.G. et al. Body composition and dietary intake of elite cross-country skiers members of the greek national team // Asian J. Sports Med. 2012. V. 3. № 4. P. 257.
27. Boulay M.R., Serresse O., Almeras N., Tremblay A. Energy expenditure measurement in male cross-country skiers: Comparison of two field methods // Med. Sci. Sports Exerc. 1994. V. 26. № 2. P. 248.
28. Costa R.J., Gill S.K., Hankey J. et al. Perturbed energy balance and hydration status in ultra-endurance runners during a 24 h ultramarathon // Br. J. Nutr. 2014. V. 112. № 3. P. 428.
29. Bescós R., Rodríguez F.A., Iglesias X. et al. Nutritional behavior of cyclists during a 24-hour team relay race: A field study report // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2012. V. 9. № 1. P. 3.
30. Armstrong L.E., Casa D.J., Emmanuel H. et al. Nutritional, physiological, and perceptual responses during a summer ultraendurance cycling event // J. Strength Cond. Res. 2012. V. 26. № 2. P. 307.
31. Martin M.K., Martin D.T., Collier G.R., Burke L.M. Voluntary food intake by elite female cyclists during training and racing: influence of daily energy expenditure and body composition // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2002. V. 12. № 3. P. 249.
32. Hulton A.T., Lahart I., Williams K.L. et al. Energy expenditure in the Race Across America (RAAM) // Int. J. Sports Med. 2010. V. 31. № 7. P. 463.
33. Ousley-Pahnke L., Black D.R., Gretebeck R.J. Dietary intake and energy expenditure of female collegiate swimmers during decreased training prior to competition // J. Am. Diet Assoc. 2001. V. 101. № 3. P. 351.
34. Trappe T.A., Gastaldelli A., Jozsi A.C. et al. Energy expenditure of swimmers during high volume training // Med. Sci. Sports Exerc. 1997. V. 29. № 7. P. 950.
35. Jones P.J., Leitch C.A. Validation of doubly labeled water for measurement of caloric expenditure in collegiate swimmers // J. Appl. Physiol. 1993. V. 74. № 6. P. 2909.
36. Magkos F., Yannakoulia M. Methodology of dietary assessment in athletes: concepts and pitfalls // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2003. V. 6. № 5. P. 539.
37. Wasserfurth P., Palmowski J., Hahn A., Krüger K. Reasons for and consequences of low energy availability in female and male athletes: Social environment, adaptations, and prevention // Sports Med. Open. 2020. V. 6. № 1. P. 44.
38. Hall K.D., Heymsfield S.B., Kemnitz J.W. et al. Energy balance and its components: implications for body weight regulation // Am. J. Clin. Nutr. 2012. V. 95. № 4. P. 989.
39. Hill J.O., Wyatt H.R., Peters J.C. The importance of energy balance // Eur. Endocrinol. 2013. V. 9. № 2. P. 111.
40. Hankinson A.L., Daviglus M.L., Bouchard C. et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain // JAMA. 2010. V. 304. № 23. P. 2603.
41. Loucks A.B. Energy balance and body composition in sports and exercise // J. Sports Sci. 2004. V. 22. № 1. P. 1.
42. Sundgot-Borgen J., Meyer N.L., Lohman T.G. et al. How to minimise the health risks to athletes who compete in weight-sensitive sports review and position statement on behalf of the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition, Health and Performance, under the auspices of the IOC Medical Commission // Br. J. Sports Med. 2013. V. 47. № 16. P. 1012.

43. Stellingwerff T., Boit M.K., Res P.T. Nutritional strategies to optimize training and racing in middle-distance athletes // *J. Sports Sci.* 2007. V. 25. Suppl 1. P. S17.
44. Soares M.J., Müller M.J. Resting energy expenditure and body composition: critical aspects for clinical nutrition // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018. V. 72. № 9. P. 1208.
45. Nunes C.L., Jesus F., Francisco R. et al. Adaptive thermogenesis after moderate weight loss: Magnitude and methodological issues // *Eur. J. Nutr.* 2021. V. 61. № 3. P. 1405.
46. Egan A.M., Collins A.L. Dynamic changes in energy expenditure in response to underfeeding: a review // *Proc. Nutr. Soc.* 2022. V. 81. № 2. P. 199.
47. Muller M.J., Enderle J., Bosy-Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans // *Curr. Obes. Rep.* 2016. V. 5. № 4. P. 413.
48. Siedler M.R., De Souza M.J., Albracht-Schulte K. et al. The influence of energy balance and availability on resting metabolic rate: Implications for assessment and future research directions // *Sports Med.* 2023. V. 53. № 8. P. 1507.
49. Westerterp K.R. Metabolic adaptations to over- and underfeeding— still a matter of debate? // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013. V. 67. № 5. P. 443.
50. Martins C., Roekenes J., Salamati S. et al. Metabolic adaptation is an illusion, only present when participants are in negative energy balance // *Am. J. Clin. Nutr.* 2020. V. 112. № 5. P. 1212.
51. Martin A., Fox D., Murphy C.A. et al. Tissue losses and metabolic adaptations both contribute to the reduction in resting metabolic rate following weight loss // *Int. J. Obes (Lond).* 2022. V. 46. № 6. P. 1168.
52. Areta J.L., Taylor H.L., Koehler K. Low energy availability: history, definition and evidence of its endocrine, metabolic and physiological effects in prospective studies in females and males // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2021. V. 121. № 1. P. 1.
53. Woods A.L., Rice A.J., Garvican-Lewis L.A. et al. The effects of intensified training on resting metabolic rate (RMR), body composition and performance in trained cyclists // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 2. P. e0191644.
54. Edinburgh R.M., Hengist A., Smith H.A. et al. Skipping breakfast before exercise creates a more negative 24-hour energy balance: A randomized controlled trial in healthy physically active young men // *J. Nutr.* 2019. V. 149. № 8. P. 1326.
55. Beaulieu K., Hopkins M., Long C. et al. High habitual physical activity improves acute energy compensation in nonobese adults // *Med. Sci. Sport Exerc.* 2017. V. 49. № 11. P. 2268.
56. Lodge M.T., Ward-Ritacco C.L., Melanson K.J. Considerations of Low Carbohydrate Availability (LCA) to Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in Female Endurance Athletes: A narrative review // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 20. P. 4457.
57. Loucks A.B., Kiens B., Wright H.H. Energy availability in athletes // *J. Sports Sci.* 2011. V. 29. Suppl 1. P. S7.
58. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M. et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update // *Br. J. Sports Med.* 2018. V. 52. № 11. P. 687.
59. Sim A., Burns S.F. Review: questionnaires as measures for low energy availability (LEA) and relative energy deficiency in sport (RED-S) in athletes // *J. Eat Disord.* 2021. V. 9. № 1. P. 41.
60. Desbrow B., Slater G., Cox G.R. Sports nutrition for the recreational athlete // *Aust. J. Gen Pract.* 2020. V. 49. № 1–2. P. 17.
61. Jurov I., Keay N., Hadžić V. et al. Relationship between energy availability, energy conservation and cognitive restraint with performance measures in male endurance athletes // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2021. V. 18. № 1. P. 24.
62. Loucks A.B., Thuma J.R. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. № 1. P. 297.
63. Koehler K., Hoerner N.R., Gibbs J.C. et al. Low energy availability in exercising men is associated with reduced leptin and insulin but not with changes in other metabolic hormones // *J. Sports Sci.* 2016. V. 34. № 20. P. 1921.
64. Viner R.T., Harris M., Berning J.R., Meyer N.L. Energy availability and dietary patterns of adult male and female competitive cyclists with lower than expected bone mineral density // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2015. V. 25. № 6. P. 594.
65. Elliott-Sale K.J., Tenforde A.S., Parziale A.L. et al. Endocrine effects of relative energy deficiency in sport // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018. V. 28. № 4. P. 335.
66. Papageorgiou M., Elliott-Sale K.J., Parsons A. et al. Effects of reduced energy availability on bone metabolism in women and men // *Bone.* 2017. V. 105. P. 191.
67. Fazeli P.K., Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition // *J. Endocrinol.* 2014. V. 220. № 3. P. R57.
68. Murphy C., Koehler K. Caloric restriction induces anabolic resistance to resistance exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. V. 120. № 5. P. 1155.
69. Stellingwerff T., Maughan R.J., Burke L.M. Nutrition for power sports: middledistance running, track cycling, rowing, canoeing/kayaking, and swimming // *J. Sports Sci.* 2011. V. 29. Suppl 1. P. S79.
70. Nattiv A., Loucks A.B., Manore M.M. et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007. V. 39. № 10. P. 1867.
71. Hooper D.R., Tenforde A.S., Hackney A.C. Treating exercise-associated low testosterone and its related

- symptoms // Phys. Sportsmed. 2018. V. 46. № 4. P. 427.
72. Schofield K.L., Thorpe H., Sims S.T. Resting metabolic rate prediction equations and the validity to assess energy deficiency in the athlete population // Exp. Physiol. 2019. V. 104. № 4. P. 469.
 73. Strock N.-C.A., Koltun K.J., Southmayd E.A. et al. Indices of resting metabolic rate accurately reflect energy deficiency in exercising women // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2020. V. 30. № 1. P. 14.
 74. Sterringer T., Larson-Meyer D.E. RMR ratio as a surrogate marker for low energy availability // Curr. Nutr. Rep. 2022. V. 11. № 2. P. 263.

REFERENCES

1. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L.M. et al. The IOC consensus statement: Beyond the female athlete triad – Relative energy deficiency in sport (RED-S) // Br. J. Sports Med. 2014. V. 48. № 7. P. 491.
2. Kerksick C.M., Wilborn C.D., Roberts M.D. et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2018. V. 15. № 1. P. 38.
3. Jagim A.R., Fields J.B., Magee M. et al. The influence of sport nutrition knowledge on body composition and perceptions of dietary requirements in collegiate athletes // Nutrients. 2021. V. 13. № 7. P. 2239.
4. Logue D.M., Madigan S.M., Melin A. et al. Low energy availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge and impact on sport performance // Nutrients. 2020. V. 12. № 3. P. 835.
5. De Souza M.J., Koltun K.J., Williams N.I. What is the evidence for a Triad-like syndrome in exercising men? // Curr. Opin. Physiol. 2019. V. 10. P. 27.
6. Burke L.M., Close G.L., Mooses M. et al. Relative energy deficiency in sport in male athletes: A commentary on its presentation among selected groups of male athletes // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2018. V. 28. № 4. P. 364.
7. Logue D.M., Madigan S.M., Delahunt E. et al. Low energy availability in athletes: A review of prevalence, dietary patterns, physiological health, and sports performance // Sport Med. 2018. V. 48. № 1. P. 73.
8. Brunet P., Ambresin A.E., Gojanovic B. What do you know of RED-S? A field study on adolescent coaches' knowledge // Rev. Med. Suisse. 2019. V. 15. № 657. P. 1334.
9. Gonzalez J.T., Betts J.A., Thompson D. Carbohydrate availability as a regulator of energy balance with exercise // Exerc. Sport Sci. Rev. 2019. V. 47. № 4. P. 215.
10. Taguchi M., Manore M.M. Reexamining the calculations of exercise energy expenditure in the energy availability equation of free-living athletes // Front. Sports Act. Living. 2022. V. 4. P. 885631.
11. Esteves de Oliveira F.C., de Mello Cruz A.C., Gonçalves Oliveira C. et al. Energy expenditure of healthy Brazilian adults: A comparison of methods // Nutr. Hosp. 2008. V. 23. № 6. P. 554.
12. Levine J.A. Measurement of energy expenditure // Public Health Nutr. 2005. V. 8. № 7A. P. 1123.
13. Blasco Redondo R. Resting energy expenditure; assessment methods and applications // Nutr. Hosp. 2015. V. 31. Suppl 3. P. 245.
14. Heydenreich J., Kayser B., Schutz Y., Melzer K. Total energy expenditure, energy intake, and body composition in endurance athletes across the training season: A systematic review // Sports Med. Open. 2017. V. 3. № 1. P. 8.
15. MacKenzie-Shalders K., Kelly J.T., So D. et al. The effect of exercise interventions on resting metabolic rate: A systematic review and meta-analysis // J. Sports Sci. 2020. V. 38. № 14. P. 1635.
16. Bushanova E.A., Lyudinina A.Yu. [Contemporary approaches to the assessment of energy intake and energy expenditure in athletes] // Vopr. Pitan. (Problems of Nutrition). 2023. V. 92. № 5(549). P. 16.
17. Burke L.M., Lundy B., Fahrenholz I.L., Melin A.K. Pitfalls of conducting and interpreting estimates of energy availability in free-living athletes // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2018. V. 28. № 4. P. 350.
18. Siedler M.R., De Souza M.J., Albracht-Schulte K. et al. The influence of energy balance and availability on resting metabolic rate: Implications for assessment and future research directions // Sports Med. 2023. V. 53. № 8. P. 1507.
19. Schulz L.O., Alger S., Harper I. et al. Energy expenditure of elite female runners measured by respiratory chamber and doubly labeled water // J. Appl. Physiol. 1992. V. 72. № 1. P. 23.
20. Motonaga K., Yoshida S., Yamagami F. et al. Estimation of total daily energy expenditure and its components by monitoring the heart rate of Japanese endurance athletes // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo). 2006. V. 52. № 5. P. 360.
21. Herring J.L., Mole P.A., Meredith C.N., Stern J.S. Effect of suspending exercise training on resting metabolic rate in women // Med. Sci. Sports Exerc. 1992. V. 24. № 1. P. 59.
22. Hassapidou M.N., Manstrantoni A. Dietary intakes of elite female athletes in Greece // J. Hum. Nutr. Dietetics. 2001. V. 14. № 5. P. 391.
23. Hill R.J., Davies P.S. Energy intake and energy expenditure in elite lightweight female rowers // Med. Sci. Sports Exerc. 2002. V. 34. № 11. P. 1823.
24. Fudge B.W., Westerterp K.R., Kiplamai F.K. et al. Evidence of negative energy balance using doubly labelled water in elite Kenyan endurance runners prior to competition // Br. J. Nutr. 2006. V. 95. № 1. P. 59.
25. Sjodin A.M., Andersson A.B., Hogberg J.M., Westerterp K.R. Energy balance in cross-country skiers: A study

- using doubly labeled water // Med. Sci. Sports Exerc. 1994. V. 26. № 6. P. 720.
26. Papadopoulou S.K., Gouvianaki A., Grammatikopoulou M.G. et al. Body composition and dietary intake of elite cross-country skiers members of the greek national team // Asian J. Sports Med. 2012. V. 3. № 4. P. 257.
 27. Boulay M.R., Serresse O., Almeras N., Tremblay A. Energy expenditure measurement in male cross-country skiers: comparison of two field methods // Med. Sci. Sports Exerc. 1994. V. 26. № 2. P. 248.
 28. Costa R.J., Gill S.K., Hankey J. et al. Perturbed energy balance and hydration status in ultra-endurance runners during a 24 h ultramarathon // Br. J. Nutr. 2014. V. 112. № 3. P. 428.
 29. Bescós R., Rodríguez F.A., Iglesias X. et al. Nutritional behavior of cyclists during a 24-hour team relay race: A field study report // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2012. V. 9. № 1. P. 3.
 30. Armstrong L.E., Casa D.J., Emmanuel H. et al. Nutritional, physiological, and perceptual responses during a summer ultraendurance cycling event // J. Strength Cond. Res. 2012. V. 26. № 2. P. 307.
 31. Martin M.K., Martin D.T., Collier G.R., Burke L.M. Voluntary food intake by elite female cyclists during training and racing: influence of daily energy expenditure and body composition // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2002. V. 12. № 3. P. 249.
 32. Hulton A.T., Lahart I., Williams K.L. et al. Energy expenditure in the Race Across America (RAAM) // Int. J. Sports Med. 2010. V. 31. № 7. P. 463.
 33. Ousley-Pahnke L., Black D.R., Gretebeck R.J. Dietary intake and energy expenditure of female collegiate swimmers during decreased training prior to competition // J. Am. Diet Assoc. 2001. V. 101. № 3. P. 351.
 34. Trappe T.A., Gastaldelli A., Jozsi A.C. et al. Energy expenditure of swimmers during high volume training // Med. Sci. Sports Exerc. 1997. V. 29. № 7. P. 950.
 35. Jones P.J., Leitch C.A. Validation of doubly labeled water for measurement of caloric expenditure in collegiate swimmers // J. Appl. Physiol. 1993. V. 74. № 6. P. 2909.
 36. Magkos F., Yannakoulia M. Methodology of dietary assessment in athletes: Concepts and pitfalls // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2003. V. 6. № 5. P. 539.
 37. Wasserfurth P., Palmowski J., Hahn A., Krüger K. Reasons for and consequences of low energy availability in female and male athletes: Social environment, adaptations, and prevention // Sports Med. Open. 2020. V. 6. № 1. P. 44.
 38. Hall K.D., Heymsfield S.B., Kemnitz J.W. et al. Energy balance and its components: implications for body weight regulation // Am. J. Clin. Nutr. 2012. V. 95. № 4. P. 989.
 39. Hill J.O., Wyatt H.R., Peters J.C. The importance of energy balance // Eur. Endocrinol. 2013. V. 9. № 2. P. 111.
 40. Hankinson A.L., Daviglus M.L., Bouchard C. et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain // JAMA. 2010. V. 304. № 23. P. 2603.
 41. Loucks A.B. Energy balance and body composition in sports and exercise // J. Sports Sci. 2004. V. 22. № 1. P. 1.
 42. Sundgot-Borgen J., Meyer N.L., Lohman T.G. et al. How to minimise the health risks to athletes who compete in weight-sensitive sports review and position statement on behalf of the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition, Health and Performance, under the auspices of the IOC Medical Commission // Br. J. Sports Med. 2013. V. 47. № 16. P. 1012.
 43. Stellingwerff T., Boit M.K., Res P.T. Nutritional strategies to optimize training and racing in middle-distance athletes // J. Sports Sci. 2007. V. 25. Suppl 1. P. S17.
 44. Soares M.J., Müller M.J. Resting energy expenditure and body composition: Critical aspects for clinical nutrition // Eur. J. Clin. Nutr. 2018. V. 72. № 9. P. 1208.
 45. Nunes C.L., Jesus F., Francisco R. et al. Adaptive thermogenesis after moderate weight loss: Magnitude and methodological issues // Eur. J. Nutr. 2021. V. 61. № 3. P. 1405.
 46. Egan A.M., Collins A.L. Dynamic changes in energy expenditure in response to underfeeding: A review // Proc. Nutr. Soc. 2022. V. 81. № 2. P. 199.
 47. Muller M.J., Enderle J., Bosy-Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans // Curr. Obes. Rep. 2016. V. 5. № 4. P. 413.
 48. Siedler M.R., De Souza M.J., Albracht-Schulte K. et al. The influence of energy balance and availability on resting metabolic rate: Implications for assessment and future research directions // Sports Med. 2023. V. 53. № 8. P. 1507.
 49. Westerterp K.R. Metabolic adaptations to over- and underfeeding— still a matter of debate? // Eur. J. Clin. Nutr. 2013. V. 67. № 5. P. 443.
 50. Martins C., Roekenes J., Salamati S. et al. Metabolic adaptation is an illusion, only present when participants are in negative energy balance // Am. J. Clin. Nutr. 2020. V. 112. № 5. P. 1212.
 51. Martin A., Fox D., Murphy C.A. et al. Tissue losses and metabolic adaptations both contribute to the reduction in resting metabolic rate following weight loss // Int. J. Obes (Lond). 2022. V. 46. № 6. P. 1168.
 52. Areta J.L., Taylor H.L., Koehler K. Low energy availability: history, definition and evidence of its endocrine, metabolic and physiological effects in

- prospective studies in females and males // Eur. J. Appl Physiol. 2021. V. 121. № 1. P. 1.
53. Woods A.L., Rice A.J., Garvican-Lewis L.A. et al. The effects of intensified training on resting metabolic rate (RMR), body composition and performance in trained cyclists // PLoS One. 2018. V. 13. № 2. P. e0191644.
 54. Edinburgh R.M., Hengist A., Smith H.A. et al. Skipping breakfast before exercise creates a more negative 24-hour energy balance: A randomized controlled trial in healthy physically active young men // J. Nutr. 2019. V. 149. № 8. P. 1326.
 55. Beaulieu K., Hopkins M., Long C. et al. High habitual physical activity improves acute energy compensation in nonobese adults // Med. Sci. Sport Exerc. 2017. V. 49. № 11. P. 2268.
 56. Lodge M.T., Ward-Ritacco C.L., Melanson K.J. Considerations of Low Carbohydrate Availability (LCA) to Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in Female Endurance Athletes: A narrative review // Nutrients. 2023. V. 15. № 20. P. 4457.
 57. Loucks A.B., Kiens B., Wright H.H. Energy availability in athletes // J. Sports Sci. 2011. V. 29. Suppl 1. P. S7.
 58. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M. et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update // Br. J. Sports Med. 2018. V. 52. № 11. P. 687.
 59. Sim A., Burns S.F. Review: questionnaires as measures for low energy availability (LEA) and relative energy deficiency in sport (RED-S) in athletes // J. Eat Disord. 2021. V. 9. № 1. P. 41.
 60. Desbrow B., Slater G., Cox G.R. Sports nutrition for the recreational athlete // Aust. J. Gen Pract. 2020. V. 49. № 1–2. P. 17.
 61. Jurov I., Keay N., Hadžić V. et al. Relationship between energy availability, energy conservation and cognitive restraint with performance measures in male endurance athletes // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2021. V. 18. № 1. P. 24.
 62. Loucks A.B., Thuma J.R. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. № 1. P. 297.
 63. Koehler K., Hoerner N.R., Gibbs J.C. et al. Low energy availability in exercising men is associated with reduced leptin and insulin but not with changes in other metabolic hormones // J. Sports Sci. 2016. V. 34. № 20. P. 1921.
 64. Viner R.T., Harris M., Berning J.R., Meyer N.L. Energy availability and dietary patterns of adult male and female competitive cyclists with lower than expected bone mineral density // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2015. V. 25. № 6. P. 594.
 65. Elliott-Sale K.J., Tenforde A.S., Parziale A.L. et al. Endocrine effects of relative energy deficiency in sport // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2018. V. 28. № 4. P. 335.
 66. Papageorgiou M., Elliott-Sale K.J., Parsons A. et al. Effects of reduced energy availability on bone metabolism in women and men // Bone. 2017. V. 105. P. 191.
 67. Fazeli P.K., Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition // J. Endocrinol. 2014. V. 220. № 3. P. R57.
 68. Murphy C., Koehler K. Caloric restriction induces anabolic resistance to resistance exercise // Eur. J. Appl. Physiol. 2020. V. 120. № 5. P. 1155.
 69. Stellingwerff T., Maughan R.J., Burke L.M. Nutrition for power sports: middledistance running, track cycling, rowing, canoeing/kayaking, and swimming // J. Sports Sci. 2011. V. 29. Suppl 1. P. S79.
 70. Nattiv A., Loucks A.B., Manore M.M. et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad // Med. Sci. Sports Exerc. 2007. V. 39. № 10. P. 1867.
 71. Hooper D.R., Tenforde A.S., Hackney A.C. Treating exercise-associated low testosterone and its related symptoms // Phys. Sportsmed. 2018. V. 46. № 4. P. 427.
 72. Schofield K.L., Thorpe H., Sims S.T. Resting metabolic rate prediction equations and the validity to assess energy deficiency in the athlete population // Exp. Physiol. 2019. V. 104. № 4. P. 469.
 73. Strock N.-C.A., Koltun K.J., Southmayd E.A. et al. Indices of resting metabolic rate accurately reflect energy deficiency in exercising women // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2020. V. 30. № 1. P. 14.
 74. Sterringen T., Larson-Meyer D.E. RMR ratio as a surrogate marker for low energy availability // Curr. Nutr. Rep. 2022. V. 11. № 2. P. 263.

The Modern Concepts of Energy Balance and Energy Availability in Sports

E. A. Bushmanova*, A. Yu. Lyudinina**

*Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Ural Branch, RAS, Komi Republic,
Komi Republic, Syktyvkar, Russia*

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

***E-mail: salu_06@inbox.ru*

The imbalance between energy intake and total energy expenditure is the cause of a negative energy balance, and in combination with prolonged intense exercise, it can lead to the development of low energy availability (LEA). The concept of LEA is associated with a number of endocrine, cardiovascular, inflammatory, gastrointestinal, and mental characteristics, which have been combined under the term Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). The analysis of the world literature has shown a high prevalence of LEA and RED-S against the background of insufficient awareness of coaches and athletes about energy deficiency and its negative health consequences, which actualizes the importance of this problem. That is why the issues of early diagnosis, adequate treatment, and prevention of RED-S, taking into account the specifics of the sport, gender, and age, are of great practical importance.

Keywords: energy balance, energy availability, relative energy deficit in sports, nutrition, athletes.

ОБЗОРЫ

УДК 615.21:616.891.6

БОЕВОЙ СТРЕСС: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И МИШЕНИ НАПРАВЛЕННОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© 2024 г. С. В. Чепур*

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: gniiumt_2@mil.ru

Поступила в редакцию 29.02.2024 г.

После доработки 29.07.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

Статья подготовлена по материалам доклада на научной сессии Отделения физиологических наук РАН, посвященной физиологии и фармакологии экстремальных состояний. С учетом результатов научных исследований и опыта оказания медицинской помощи в современных вооруженных конфликтах определены мишени и направления фармакологического воздействия для коррекции функционального состояния организма. Изложены современные подходы к поддержанию боеспособности военнослужащих и эффективности операторской деятельности для создания функциональных резервов реакции на формирующиеся витальные угрозы. Прослежены возможности комбинирования лекарственных средств, взаимодействие которых обеспечивает возможность снижения доз психоактивных компонентов, повышения безопасности и приверженности к их применению. Обозначена целесообразность поддержания эубиоза и коррекции нарушений микробиоты организма, участвующей в формировании стресс-опосредованных реакций.

Ключевые слова: боевой стресс, боеспособность, операторская деятельность, постстрессовые расстройства, эубиоз.

DOI: 10.31857/S0131164624060116 **EDN:** AFFKMZ

Вопросы физиологии боевого стресса как механизма адаптации, так и причины снижения боеспособности и даже санитарных потерь войск в настоящее время приобретают особую актуальность [1]. Постулированная Г. Селье стадийность стресса при действии раздражителей чрезвычайной силы, свойственных боевой обстановке, часто отсутствует, а течение стресса, в противоположность мобилизации функциональных резервов, сопряжено с их истощением. При ведении боевых действий состояние боевого стресса возникает абсолютно у всех военнослужащих, причем в 40–80% случаев оно приводит к дистрессу в отличие от адаптации, увеличению потерь и возрастанию затрат на лечение [2]. Возможно появление постстрессовых патологических состояний в виде острых стрессовых реакций и посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) – отдельной нозологической единицы патологии [3]. Постстрессовые состояния сопряжены с тяжелыми повторными переживаниями психотравмирующих событий, попытками избегания стрессогенных ситуаций, повышенной возбудимостью и тревожностью лиц с неадекватной оценкой ситуации, что значительно снижает боеспособность военнослужащих.

Общие характеристики боевого стресса

Структура стрессогенных факторов в современном военном конфликте в целом зависит от интеллектуального уровня военнослужащих, их мотивации и индивидуальной оценки событий. Она сохраняет выявленные ранее [4] приоритеты с рядом особенностей. В настоящее время отмечено притупление горечи утрат близких, опыт общения с которыми может быть кратковременным, тогда как ответственность за принятие самостоятельных решений в условиях неопределенности часто приводит к стрессовым ситуациям. Особое значение приобретают риски непрогнозируемого изменения состояния при воздействии средств химического поражения или вспышки опасных инфекционных заболеваний. Часто психотравмирующие последствия применения кустарных средств химического поражения существенно превышают по значимости клинические проявления интоксикаций.

Быстроходность современного боя с многообразием методов подавления и уничтожения противника приводит к тому, что адаптивные реакции в процессе боестолкновения могут быть расценены как патологические после его окончания [5]. При

возникающих нарушениях большое значение имеет внимание командира и адекватная психокоррекция. Результаты проведенных эпидемиологических исследований с анкетированием и психофизиологическим тестированием военнослужащих доказывают, что в современных условиях большинству из них показано назначение психотропных лекарственных средств вследствие выраженных астено-депрессивных нарушений (51%) и даже психотических реакций (23%).

Средства поддержания боеспособности в системе противодействия витальной угрозам

Условия формирования боевого стресса можно представить как несоответствие между выполнением приказа (внутренним побуждением, долгом) и невозможностью выполнения задачи в конкретных условиях, формирующее функциональное напряжение организма. По результатам анализа боевой деятельности в локальных конфликтах на Северном Кавказе и при чрезвычайных ситуациях, боеспособность военнослужащих как функция многих аргументов более чем на половину зависит от функционального состояния человека [6], что доказывает необходимость его соответствия условиям стрессогенной обстановки. Для повышения боеспособности разработаны несколько поколений препаратов, применение которых учитывает особенности военно-профессиональной деятельности военнослужащих. В целом коррекция функционального состояния должна быть направлена на повышение боеспособности, купирование боли, коррекцию дисбиоза, профилактику сепсиса, предупреждение острых стрессовых реакций и ПТСР.

Средства поддержания и повышения боеспособности прошли долгий путь совершенствования. В 1960-х гг. на снабжение войск были принятые наркогенные стимуляторы амфетаминовой (фенил) и неамфетаминовой (центедрин) структуры. В середине 1970-х гг. в НИХФИ им. Орджоникидзе (г. Москва) при участии лаборатории фармакогенетики 2-го Московского медицинского института академиком М.Д. Машковским получен сиднокарб, изначально принятый на табель снабжения для обеспечения пограничников в Арктике; внедрен экстракт элеутерококка для экипажей формирующегося советского атомного подводного флота. Для купирования проявлений первичной реакции на облучение и восстановление боеспособности в 1982 г. в Институте военной медицины МО СССР (г. Ленинград) В.И. Легезой разработан диметкарб [7]. В 2010 г. на базе исследований С.Б. Середенина и Ю.В. Вахитовой создан комплексный препарат локсидан [8], который считают наиболее безопасным психостимулятором, пригодным для

широкого применения при решении задач современного боя.

Существенное развитие военной психофармакологии сопряжено с событиями войны в Афганистане: для купирования тревожных состояний работами НИИ фармакологии АМН СССР (г. Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград) и 2-го Московского медицинского института обосновано применение отечественного препарата феназепам [9] и создана его инъекционная форма, сиднокарб стал табельным психостимулятором для всех Вооруженных Сил СССР, а для повышения мышечной активности использован актопротектор бемитил, созданный ранее на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова В.М. Виноградовым в сотрудничестве с НИИ фармакологии АМН СССР [10]. Опыт военных врачей по поддержанию боеготовности войск обобщен в руководстве “Фармакологическая коррекция военно-профессиональной работоспособности (боеспособности) личного состава Вооруженных Сил СССР”, введенном в действие в 1989 г. приказом заместителя Министра обороны СССР и на несколько десятилетий ставшим основным документом в этом вопросе.

Известно, что экстренное повышение физической работоспособности может быть достигнуто повышением уровня дофамина в центральной системе, например, посредством применения амфетаминов или сиднокарбов. Применение этих средств должно обеспечить выполнение задачи и эвакуацию из зоны витальной угрозы. Следует отметить, что амфетамины использовали в военных конфликтах достаточно давно, а безопасность однократного применения их быстро метаболизируемых правоворачивающих изомеров в дозе 5–10 мг детально прослежена и апробирована [11] в интересах профессиональной армии. Вместе с тем оборот указанных средств в Российской Федерации запрещен. Сиднокарб лишен ряд психотических эффектов амфетаминов и в меньшей степени вызывает вегетативные нарушения [12]. Для снижения риска зависимости психоактивные вещества используют в возможно низких дозах, а целевой результат достигают их функциональным комбинированием с другими препаратами, обеспечивающими суммацию и даже потенцирование физиологических эффектов. Сочетание психостимуляторов с ингибиторами МАО и кофеином эффективно, но обладает малой терапевтической широтой и крайне опасно в применении. В составе современных разработанных средств медикаментозного повышения и поддержки боеспособности военнослужащих в случае витальной угрозы предусмотрены возможности повышения возбудимости N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора в присутствии солей цинка, торможения метаболизма психостимуляторов в печени циметидином, повышения

безопасности применения при контроле их кардиальных эффектов β -адреноблокаторами. Наиболее эффективным признано одновременное воздействие на центральные и периферические нервные структуры, дополнительное влияние на скелетные мышцы антимиастеническими ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ), “энергизаторами”, и, в меньшей степени вследствие медленного действия, актопротекторами. Следует отметить, что изложенная фармакологическая стратегия позволяет достичь значимого целевого эффекта лишь краткосрочно. Для длительного поддержания достигнутого уровня боеспособности курсами применяют менее активные, но более безопасные препараты: бемитил (метапрот), мельдоний (милдронат), кофеин-бензоат натрия, ладастен и др.

Для развертывания органов военного управления, организации связи, средств противовоздушной обороны и разведки необходимо обеспечить длительное поддержание эффективной операторской деятельности. Для этих целей применили агонисты орексиновых рецепторов (модафинил и его аналоги: армодарафинил, адрафафинил), составившие основу современных промышленно выпускаемых средств поддержания боеспособности. Считают, что эффекты препаратов этой группы опосредованы возбуждением гипокретиновой системы мозга, однако до настоящего времени в фармакологии этих соединений существует большое количество белых пятен [13]. Однозначно можно утверждать, что они способствуют повышению содержания катехоламинов, в том числе, что важно, гистамина в ядрах-проекциях орексиновых нейронов, снижают содержание γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и оказывают ноотропный эффект [14]. Их комбинировали с другими препаратами, положительно влияющими на память (центральные антихолинэстеразные средства, например, донепезил, селективный блокатор NMDA-рецепторов, и лиганда ГАМК-рецепторов мемантин), а также с ноотропными и “энергизирующими” метаболическими препаратами (пирацетам, фонтурацетам, милдронат, мексидол и др.). Функциональное комбинирование препаратов с различными точками приложения позволило достичь потенцирования физиологических эффектов и снижения дозы ограниченных к распространению модафинилов, вывести созданные комбинированные средства медикаментозной поддержки военнослужащих из наркотического списка, обеспечив безопасность их применения.

Совершенствование средств повышения боеспособности возможно по нескольким направлениям с учетом ранее сформированных подходов [15]. В области разработки ноотропных средств положительный опыт получен при изучении свойств соединений с рецепторным механизмом активации когнитивных функций и повышения энергетического метаболизма нейронов (янтарные,

фумаровые, кетоглутаровые или ацетилглутаматные соли эфиров диметил- и диэтиламиноэтанола); олигопептидов нервной ткани; синтетических нейростероидов, ассоциированных с циклическими пептидами регулирования памяти; производных антифеина, проявляющих свойства обратимых центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы в Н-холинореактивных синапсах; ампакинов с растормаживающим действием, способных в зависимости от образца дополнительно проявлять свойства парциальных блокаторов NMDA, глициновых или α_2 -адренорецепторов. Целесообразно продолжение разработок переносимых психостимуляторов на основе геранаминовых и сиднониминовых производных, а также производных адамантилфениламина. Совершенствование актопротекторов возможно на основе солей производных этилтиобензимидазола и диметиламиноэтанола с кислотами цикла Кребса (янтарной, фумаровой, кетоглутаровой); производных аминотиазолиндола, пиперазинотиазилбензимидазола, окси-фенилимидацобензимидазола, протатранхлорметилфеноксиацетата, для которых был установлен актопротекторный тип действия [16].

Боль как фактор инициации боевого стресса

Помимо отсутствия возможности выполнить боевую задачу (нивелировать витальную угрозу) в формировании дистресса важное место независимо от особенностей структуры личности занимает боль, вследствие чего формирование системы обезболивания способствует снижению риска ПТСР. В настоящее время сформирована двухэтапная система обезболивания. Широкое применение нашел производимый Московским эндокринным заводом препарат нефопам, для которого, в отличие от леривона и дулоксетина, было возможно создание инъекционной формы. Особенность нефопама в отличие от аналогов состоит в том, что он, кроме ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина (обеспечивающих обезболивание), блокирует обратный захват дофамина, т. е. оказывает амфетаминоподобный эффект, хорошо выраженный при приеме препарата в десятикратной дозе. Вместе с тем создание инъекционной формы позволило включить нефопам в аптечки в дозе для разового применения как условно ненаркотическое средство, не ограничивающее способность легкораненого самостоятельно покинуть поле боя. Для санитаров и фельдшеров сохранена возможность введения агонистов или агонистов-антагонистов опиатных рецепторов с последующим выносом тяжелораненых из-под огня. Характеристики промедола по продолжительности действия и устойчивости к температуре не удовлетворяют условиям современного вооруженного конфликта, что актуализировало ранее

проведенные разработки универсального обезболивающего препарата. Эффективность обезболивающих средств может быть повышена их рациональной комбинацией, обеспечивающей воздействие на разные группы промежуточных нейронов в цепи болевого рефлекса [17, 18] и взаимное нивелирование побочных эффектов препаратов. Отдельную группу занимают фантомные боли. Их манифестацию ряд исследователей связывают исключительно с возникновением концевых невром центрального фрагмента нервов при ампутациях, однако все больше доказательств получено в поддержку теории возникновения триггерных зон в центральной нервной системе вследствие изначальной интенсивной болевой аfferентации и последующего дефицита торможения. Лечение этих болей составляет отдельную проблему и предусматривает применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, антихолинэстеразных средств, а также различных противосудорожных препаратов для снижения порога возбудимости нейронов. Кроме того, в современных исследованиях [19] установлена отчетливая коморбидность ПТСР и хронической боли и их патогенетическая взаимосвязь. Общие патогенетические механизмы позволяют говорить об ассоциированной несостоятельности стрессслимитирующих и антиноцицептивных систем в физиологическом механизме восприятия боли и стресс-реакции [20].

Стресс-опосредованные изменения микробиома

Важно отметить, что боевой стресс затрагивает различные уровни функциональной организации организма. Помимо психофизиологических аспектов и фармакологического зондирования механизмов его формирования, по результатам обследования поступивших в хирургическое отделение обращено внимание, что в 78% случаев раневой инфекции у военнослужащих выявляли наиболее вирулентный фенотип симбионтных микроорганизмов [21]. Еще в 1993 г. M. Lyte [22] сформулировал понятие “микробная эндокринология”, изучая влияние катехоламинов на изменение фенотипа грамположительной флоры кишечника с резким повышением ее вирулентности. Микроорганизмы воспринимали медиаторы, в первую очередь норадреналин, в избытке представленный в вегетативных сплетениях кишечника, в концентрациях, соотносимых с таковыми в плазме крови, как стимулы [23]. Позднее это было прослежено и в отношении грамотрицательной флоры, а в качестве стимулов исследованы также эндогенные опиоиды и растительные катехолы. Кроме того, реакции стресса сопряжены с выбросом кортиколиберина, кортикотропин-рилизинг-фактора, который, кроме стимуляции секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, наряду

с урокортинами, воздействует на специфические рецепторы в кишечнике, изменяя функцию энтероэндокринных клеток, мастоцитов, макрофагов, бокаловидных клеток, приводит к изменениям секреции, барьерной функции и колонизационной резистентности органа и, следовательно, создает предпосылки для микробной инвазии [24]. Активация кортиколибериновых рецепторов в кишечнике, кроме того, приводит к экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR₄), их активации липополисахаридами микрофлоры со стимуляцией синтеза эндогенных опиатов, что замыкает порочный круг [25]. Эти изменения крайне важны, учитывая, что симбионтный кишечный микробиом составляет 1–3 кг массы взрослого человека.

Профилактика и терапия постстрессовых расстройств

Клиника формирующихся ПТСР включает соматические, когнитивные, эмоциональные и более поздние поведенческие проявления [26]. Терапия ПТСР разработана в США после серии военных конфликтов в Персидском заливе и в Африке. Препараты первой линии представлены селективными и неселективными ингибиторами обратного захвата серотонина, тогда как эффективность бензодиазепинов признана не имеющей доказательной базы, а препараты этой группы даже наносящими вред за счет привыкания и влияния на когнитивные процессы. К препаратам первой линии относят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как сертралин и пароксетин, а также применяемый *off-label* флуоксетин [27], и неселективные ингибиторы – в первую очередь венфлаксин. Несмотря на отнесение препаратов к первой линии, их эффективность не превышает 30%, а более половины пациентов отказываются от лечения, что требует дополнения или замены их на атипичные антипсихотики, назначаемые с эскалацией дозы [28]. Среди препаратов второй группы особый интерес представляет атипичный нейролептик оланzapин, влияющий на все критериальные проявления ПТСР, а также снижающий выраженность ночных кошмаров и бессонницы. В современных гарвардских рекомендациях [29] особое внимание обращают именно на устранение фрагментированного сна и ночных кошмаров, достигаемое применением празозина (блокатор постсинаптических α₁-адренорецепторов) и тразодона (селективный ингибитор обратного захвата серотонина, антагонист 5-HT_{2A/2C}-рецепторов, антагонист α₁-адренорецепторов), тогда как применение антидепрессантов, а при необходимости их сочетаний, может быть отсрочено. При частичном улучшении продолжают терапию клонидином (агонист α₂-адренорецепторов и центральных имидазолиновых рецепторов), топираматом (противоэpileптическое

средство, блокатор натриевых и кальциевых каналов) или ламотриджином (противоэпилептическое средство, предположительно ингибитирует высвобождение возбуждающих аминокислот, антагонист 5-HT₃-рецепторов). Следует отметить, что зарубежная стратегия рассчитана преимущественно на коррекцию более отсроченных состояний в условиях психиатрического стационара и не затрагивает острые постстрессовые реакции, требующие купирования в военном звене и влияющие на боеспособность военнослужащих.

Несмотря на существенную эволюцию взглядов на медиаторную роль серотонина и накопленные знания о модулирующем дуализме его действия в российских рекомендациях (Приказ МЗ РФ от 21.06.2023 г. № 311н), достаточное внимание уделено агонистам бензодиазепинового сайта ГАМК_A-рецептора, которые вследствие изучения свойств алпразолама, дневных транквилизаторов (гидазепама и тофизопама), а также свойств не-бензодиазепиновых агонистов и индукторов синтеза нейростероидов (этифоксина) заняли особое место в коррекции ранних проявлений тревоги и возбуждения, осуществляющей непосредственно в военном звене. Раннее внимание к возникающим проявлениям дисстресса и профилактика ПТСР способствуют купированию патологических проявлений на начальной стадии, предупреждая формирование патологических доминант и обусловленной участием вегетативной нервной системы “соматизации” психических расстройств.

С позиции мишеней фармакологического воздействия при боевом стрессе, как последствии высокointенсивного воздействия, рассматриваютmonoаминергические системы головного мозга. Постсинаптическое (празозином) или пресинаптическое (клонидином) ослабление норадренергических влияний способствуют нормализации сна и преодолениюочных кошмаров. Не вызывающий привыкание H₁-гистаминолитик гидроксизин (атаракс) применяют как альтернативу бензодиазепиновым анксиолитикам. Сонливость после назначения H₁-гистаминолитиков обусловлена блокадой метаботропных рецепторов, из которых H₁ и H₂ относят к постсинаптическим активирующими, а H₃ и H₄ – к пресинаптическим тормозным. Источником гистаминергической иннервации головного мозга считают туберомамиллярное ядро, отростки нейронов которого, древовидно распределяясь, оказывают активирующее влияние на нейроциты различных отделов головного мозга [30]. Следует отметить наличие механизма мультилокации эффекта гистамина, модулирующего посредством метаботропных рецепторов NMDA-реактивные нейриты [31]. В купировании последствий боевого стресса важную роль отводят серотонину. Его источником служат ядра шва. Возбуждение дорзального компонента, проецирующегося

в околоводопроводное серое вещество мозга, обеспечивает купирование страха и паники, тогда как раздражение центральных ядер, отростки нейронов которых поступают в мицелий, не влияя на панику, повышает тревожность, что определяет необходимость фармакологических комбинаций препаратов с анксиолитиками. Дофамин традиционно рассматривают как естественное противотревожное средство, а амфетаминовая активация его рецепторов вызывает агрессивность. Вследствие сопряженности эффектов дофамина с различными вегетативными реакциями воздействие на него практически не используют в фармакотерапии ПТСР.

ГАМК_A-рецептороканальный комплекс имеет сложную структуру и содержит сайты связывания веществ различных групп, среди которых собственно ГАМК и ее аналоги, а также барбитураты и бензодиазепины [32]. Небензодиазепиновый активатор входа хлора с гиперполяризацией клетки этифоксина рассматривают в настоящее время как альтернативу бензодиазепиновым транквилизаторам. Этот же препарат способствует выработке в глиоцитах нейростероидов, сложная структура ГАМК_A-рецептора содержит сайты их связывания. В эксперименте на примере ГАМК-негативных судорог при отравлениях коразолом и тетраметилен-дисульфотетрамином изучено взаимодействие нейростероида аллопрегнанолона и бензодиазепинов и показан их дозозависимый синергизм, открывающий перспективы комбинации препаратов для повышения эффективности терапии тревожных расстройств, в том числе при боевом стрессе.

Учитывая большое количество отказов от применения психофармакологических средств, повышение приверженности терапии с увеличением ее безопасности может быть достигнуто разработкой нейропептидов с анксиолитической активностью. Большой опыт работы в этом направлении накоплен с использованием для синтеза пептидов как твердофазного способа, так и биотехнологического получения их рекомбинантных аналогов. Для скринингового изучения эффектов пептидов на животных применяют стереотаксические способы введения, тогда как фармакологически приемлемые субстанции испытывают при интраназальном введении. Испытания пептидов при интраназальном и ингаляционном введении животным и испытуемым в ряде случаев не позволили в полной мере подтвердить трансляционный потенциал экспериментальных моделей. В частности, в испытаниях на добровольцах прослежены седативные и анксиолитические эффекты пептидов, которые по эффектам аналогичного введения в эксперименте относили к анксиогенам. Интраназальное введение таких белков снижало тревожность испытуемых, приводило к замедлению реакций, снижало объем рабочей памяти на числа и образы, сокращало время сложных

сенсомоторных реакций, увеличивая количество ошибок и абстрагированность от проблем. Между 15- и 120-минутным интервалами наблюдений у испытуемых регистрировали глубокий сон.

Экспериментальное моделирование боевого стресса на животных в интересах изучения эффективности лекарственных средств сопряжено со многими трудностями, несмотря на применение различных моделей и методик, каждая из которых имеет свои достоинства и недостатки. Получение корректных результатов возможно только при тщательном метаболическом [33] и поведенческом [34] типировании животных, позволяющем с необходимой статистической значимостью подтверждать или опровергать наличие у препаратов исследуемых эффектов. В тех же случаях, когда возможности биологических моделей ограничены в условиях учебно-боевой деятельности войск и при эксплуатации военной техники, исследования выполняют с участием испытателей. Подобного рода исследования также имеют допущения, однако стандартизацию результатов в этих случаях достигают одинаковыми условиями воспроизведения навыка и многолетней выучкой испытуемых, а также возможностью сравнения с индивидуальными исходными значениями. Отступая от канонов персонифицированной медицины, в ряде случаев с учетом целей испытаний оценивают “групповой эффект” выполнения коллективной задачи, понимая, что реальные воинские подразделения будут также случайно подобраны по метаболическому и генетическому критериям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ эффектов лекарственных средств позволил с позиций фармакологического зондирования сформировать и обеспечить практическое применение целостных представлений о физиологии и механизмах формирования боевого стресса, оценить роль триггерных стрессогенных факторов в условиях современного общевойскового боя. В результате повреждающего действия боевого стресса на человеческий организм возникает многоуровневая патологическая система, на основе которой происходит формирование адаптивных и патологических процессов, таких как ПТСР, стрессиндуцированные заболевания, хронические болевые синдромы, ускоренное старение. Купирование патологических реакций боевого стресса представляет собой важную задачу, сопряженную с созданием таргетных комбинированных препаратов, модулирующих дисбаланс медиаторных систем и реализующих принцип потенцирования целевых эффектов лекарственных средств при нивелировании их побочного действия, что повысит безопасность и эффективность терапии, обеспечит доверие пациентов к ее проведению.

Финансирование работы. Исследования проведены инициативно в рамках плановых научно-исследовательских работ, выполняемых по государственному заданию и государственному оборонному заказу.

Конфликт интересов. Автор данной работы заявляет, что у него нет конфликта интересов.

Благодарности. Инициатива системного обсуждения данного вопроса принадлежит академику РАН профессору С.Б. Середенину, который на протяжении многих лет руководил исследованиями в области специальной фармакологии и контролировал подготовку материалов доклада на всех этапах его обсуждения. При подготовке доклада большое содействие оказали сотрудники НИИ фармакологии им. В.В. Закусова – член-корреспондент РАН Ю.В. Вахитова, доктор медицинских наук М.А. Яркова. Сбор материалов для обсуждения был бы невозможен без кропотливого труда сотрудников ГНИИ военной медицины МО РФ профессоров Н.Н. Плужникова, М.А. Юдина и Е.Б. Шустова, доктора медицинских наук И.В. Фатеева и кандидатов медицинских наук Е.А. Коновалова и А.Г. Анохина. Всем научным сотрудникам, а также войсковым врачам и специалистам в области боевой подготовки войск, принимавшим участие в исследованиях и обсуждении результатов, автор выражает глубокую благодарность и признательность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евдокимов В.И., Рыбников В.Ю., Шамрей В.К. Боевой стресс: научометрический анализ отечественных публикаций (2005–2017 гг.). СПб.: Политехника-принт, 2018. 170 с.
2. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А. Стресс смертельно опасных ситуаций – особый вид стресса // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011. № 4. С. 5.
3. Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В., Зун С.А. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023. № 1. С. 68.
4. Рядинская Е.Н. Особенности психологических состояний человека, проживающего в зоне вооруженного конфликта, в контексте трансформаций смысложизненных стратегий в постконфликтный период // Психология и право (эл. журн.). 2016. Т. 6. № 4. С. 196.
5. Hoge C.W. Interventions for war-related posttraumatic stress disorder: Meeting veterans where they are // JAMA. 2011. V. 306. № 5. P. 549.
6. Погодина Т.Г., Трошин В.Д. Динамика нервно-психических расстройств участников боевых

- действий // Вестн. Ивановской гос. мед. акад. 2009. Т. 14. № 1. С. 26.
7. Научно-исследовательский испытательный центр (медицинско-биологической защиты) ФГУ “Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации”. К 40-летию основания / под ред. А.В. Иванченко СПб.: НИИЦ (МБЗ) ГННИИВМ МО РФ, 2009. 265 с.
 8. Чепур С.В., Фатеев И.В., Шустов Е.Б. и др. Локсидан – психостимулятор нового поколения // Эксперим. клин. фармакология. 2021. Т. 84. № 2. С. 84.
 9. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007. 380 с.
 10. Oliynyk S., Oh S.-K. The pharmacology of actoprotectors: Practical application for improvement of mental and physical performance // Biomol. Ther. 2012. V. 20. № 5. P. 446.
 11. Ermer J., Homolka R., Martine P. et al. Lisdexamfetamine dimesylate: Linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2010. V. 50. № 9. P. 1001.
 12. Александровский Д.Д., Максимов М.Л. Эффективность приема мезокарба при купировании астенических состояний у людей, принимающих антипсихотические препараты, а также перспективы его использования при патологиях дофаминергической системы головного мозга // Главврач. 2022. № 6. С. 54.
 13. Ковальzon B.M. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла “бодрствование–сон” (эл. ресурс). 2-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 239 с.
 14. Ковальзон B.M. Роль орексиновой системы мозга в регуляции бодрствования и сна // Эффективная фармакотерапия. 2016. Т. 19. Неврология и психиатрия. Сон и его расстройства-4: Спец. выпуск. С. 6.
 15. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.
 16. Новиков В.С., Фатеев И.В., Шустов Е.Б. Перспективы и физиологическое обоснование выбора средств коррекции работоспособности человека при экстремальных условиях деятельности // Вестн. образования и развития науки Росс. акад. естественных наук. 2020. № 1. С. 89.
 17. Звартау Э.Э., Калинин В.Н. Бупранал – эффективный отечественный анальгетик нового поколения // Воен.-мед. журн. 2000. Т. 321. № 8. С. 46.
 18. Кубынин А.Н., Пчелинцев М.В. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов // Росс. мед. журн. 2007. Т. 15. № 5. С. 417.
 19. Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность в условиях стрессорных воздействий // Росс. журн. боли. 2022. Т. 20. № 3. С. 42.
 20. Гордеев С.А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования // Усп. физiol. наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 87.
 21. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Сайганов С.А. и др. Динамика вирулентности комменсалов: упреждающая фенотипическая изменчивость // Усп. соврем. биол. 2023. Т. 143. № 3. С. 197.
 22. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease // J. Endocrinol. 1993. V. 137. № 3. P. 343.
 23. Freestone P.P.E. Communication between bacteria and their hosts // Scientifica. 2013. V. 2013. P. 361073.
 24. Murakami T., Kamada K., Mizushima K. et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model // Digestion. 2017. V. 95. № 1. P. 55.
 25. Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives // J. Gastroenterol. 2014. V. 49. № 1. P. 24.
 26. Alexander W. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: Focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents // Pharm. Ther. 2012. V. 37. № 1. P. 32.
 27. Martenyi F., Soldatenkova V. Fluoxetine in the treatment and relapse prevention of combat-related post-traumatic stress disorder: Analysis of the veteran group of a placebo-controlled, randomized clinical trial // Eur. Neuropsychopharmacol. 2006. V. 16. Is. 5. P. 340.
 28. Watts B.P., Schnurr P.P., Mayo L. et al. Meta-analysis of the efficacy of the treatments for posttraumatic stress disorder // J. Clin. Psychiatry. 2013. V. 74. № 6. P. e541.
 29. Bajor L., Ticlea A.N., Osser D.N. The Psychopharmacology Algorithm project at the Harvard South Shore program: An update on posttraumatic stress disorder // Harv. Rev. Psychiatry. 2011. V. 19. № 5. P. 240.
 30. Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118. № 4 вып. 2: Расстройства сна. С. 73.
 31. Ковальzon B.M. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствования

- ние-сон // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 6. С. 13.
32. Гладких В.Д., Елькин А.И., Иванов В.Б., Назаров В.Б. Токсикология блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран: экспериментально-теоретические аспекты. М.: ВА РХБЗ, 2007. 248 с.
33. Середенин С.Б., Рубина И.В., Хлопушина Т.Г., Жердев В.П. Определение окислительного фенотипа у инбредных мышей C57BL/6 и BALB/C // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1990. Т. 110. № 11. С. 491.
34. Башкатова В.Г., Судаков С.К. Современные подходы к изучению генетически детерминированной устойчивости лабораторных животных к стрессорным нагрузкам (обзор) // Бюлл. мед. науки. 2018. Т. 1. № 9. С. 34.

REFERENCES

1. Evdokimov V.I., Rybnikov V.Yu., Shamrey V.K. [Combat stress: scientometric analysis of domestic publications (2005–2017)]. St. Petersburg: Politehnika-print, 2018. 170 p.
2. Ushakov I.B., Bubeev Yu.A. [Stress of deathful conditions as a special kind of stress] // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2011. № 4. P. 5.
3. Shamrey V.K., Lytkin V.M., Barazenko K.V., Zun S.A. [PTSD development and dynamics] // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2023. № 1. P. 68.
4. Ryadinskaya E.N. [Features of the psychological states of a person residing in the area of armed conflict, in the context of the transformation of life strategies in the post-conflict period] // Psychology and Law. 2016. V. 6. № 4. P. 196.
5. Hoge C.W. Interventions for war-related posttraumatic stress disorder: Meeting veterans where they are // JAMA. 2011. V. 306. № 5. P. 549.
6. Pogodina T.G., Troshin V.D. [Dynamics of neuropsychic disorders in war veterans] // Bull. Ivanovo Med. Acad. 2009. V. 14. № 1. P. 26.
7. [Research Testing Center (Medical and Biological Defense) of the Federal State Institution “State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation”]. On the 40th anniversary of its foundation / Ed. Ivanchenko A.V. St. Petersburg: RTC (MBD) SRTI MM DoD, 2009. 265 p.
8. Chepur S.V., Fateev I.V., Shustov E.B. et al. [Loxidan: psychostimulant of new generation] // Experimental and Clinical Pharmacology. 2021. V. 84. № 2. P. 84.
9. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. [Phenazepam: 25 years in medical practice]. M.: Nauka, 2007. 380 p.
10. Oliynyk S., Oh S.-K. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance // Biomol. Ther. 2012. V. 20. № 5. P. 446.
11. Ermer J., Homolka R., Martine P. et al. Lisdextramfetamine dimesylate: Linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2010. V. 50. № 9. P. 1001.
12. Aleksandrovsky D.D., Maksimov M.L. [Mesocarb efficiency in relieving asthenic conditions in patients taking antipsychotic drugs, as well as prospects of its use in pathologies of the brain dopaminergic system] // Chief Medical Officer. 2022. № 6. P. 54.
13. Kovalzon V.M. [Fundamentals of somnology: Physiology and neurochemistry of the wakefulness–sleep cycle] (electronic resource). 2nd ed. Moscow: BINOM. Knowledge Laboratory, 2013. 239 p.
14. Kovalzon V.M. Orexin/hypocretin system of the brain in the regulation of wakefulness and sleep // Effective Pharmacotherapy. 2016. V. 19. (Neurology and psychiatry. Special issue “Sleep and sleep disorders – 4”). P. 6.
15. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. [Maladaptation states of a person under extreme influences and their correction]. St. Petersburg: Politehnika-print, 2018. 548 p.
16. Novikov V.S., Fateev I.V., Shustov Ye.B. [Prospects and physiological grounds of choosing ways of influencing human performance under extreme conditions] // Herald of education and science development of Russian Academy of Natural Sciences. 2020. № 1. P. 89.
17. Zvartau E.E., Kalinin V.N. [Bupranal: a new highly efficacious Russian analgesic] // Voen. Med. Zh. 2000. V. 321. № 8. P. 46.
18. Kubinin A.N., Pchelintsev M.V. [Opioid analgesics: ways to improve the therapy of pain syndromes] // Russ. Med. J. 2007. V. 15. № 5. P. 417.
19. Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Nociceptive sensitivity under stress influence] // Russ. J. Pain. 2022. V. 20. № 3. P. 42.
20. Gordeev S.A. [Pain: Classification, the structurally functional organization of the nociceptive and antinociceptive systems, electroneuromyographic research methods] // Usp. Fiziol. Nauk. 2019. V. 50. № 4. P. 87.
21. Chepur S.V., Pluzhnikov N.N., Saiganov S.A. et al. Dynamics of virulence of commensals: Preventive phenotypical mutability // Biology Bulletin Rew. 2023. V. 13. № 6. P. 537.
22. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease // J. Endocrinol. 1993. V. 137. № 3. P. 343.
23. Freestone P.P.E. Communication between bacteria and their hosts // Scientifica. 2013. V. 2013. P. 361073.

24. *Murakami T., Kamada K., Mizushima K. et al.* Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model // *Digestion*. 2017. V. 95. № 1. P. 55.
25. *Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives // *J. Gastroenterol.* 2014. V. 49. № 1. P. 24.
26. *Alexander W.* Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: Focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents // *Pharm. Ther.* 2012. V. 37. № 1. P. 32.
27. *Martenyi F., Soldatenkova V.* Fluoxetine in the treatment and relapse prevention of combat-related post-traumatic stress disorder: Analysis of the veteran group of a placebo-controlled, randomized clinical trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006. V. 16. № 5. P. 340.
28. *Watts B.P., Schnurr P.P., Mayo L. et al.* Meta-analysis of the efficacy of the treatments for posttraumatic stress disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2013. V. 74. № 6. P. e541.
29. *Bajor L., Ticlea A.N., Osser D.N.* The Psychopharmacology Algorithm project at the Harvard South Shore program: An update on posttraumatic stress disorder // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2011. V. 19. № 5. P. 240.
30. *Strygin K.N.* [The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia] // *Zh. Nevrol. Psichiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2018. V. 118. № 4–2. P. 73.
31. *Kovalzon V.M.* The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep-wakefulness cycle // *Fiziologiya Cheloveka*. 2013. V. 39. № 6. P. 13.
32. *Gladkikh V.D., Elkin A.I., Ivanov V.B., Nazarov V.B.* [Toxicology of blockers of GABA-dependent chlorine ion channels of neuronal membranes: experimental and theoretical aspects]. Moscow: MA RChBF, 2007. 248 p.
33. *Seredenin S.B., Rybina I.V., Khlopushina T.G., Zherdev V.P.* [The determination of the oxidation phenotype in inbred C57Bl/6 and BALB/c mice] // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1990. V. 110. № 11. P. 491.
34. *Bashkatova V.G., Sudakov S.K.* [Modern approaches to the study of genetically determined resistance of laboratory animals to stress loads (review)] // *Bull. Med. Sci.* 2018. V. 1. № 9. P. 34.

Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects

S. V. Chepur*

State Scientific-Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation,

St. Petersburg, Russia

*E-mail: gniivm_2@mil.ru

The article is based on the materials of the report at the scientific session of the Department of Physiological Sciences of the Russian Academy of Sciences, dedicated to the physiology and pharmacology of extreme conditions. Taking into account the results of scientific research and the experience of organizing and providing medical care in modern armed conflicts, the targets and directions of pharmacological action to correct the functional state of the body are determined. Modern methods for maintaining the combat readiness of military personnel and the effectiveness of operator activities to create functional reserves of response to emerging vital threats are presented. The possibilities of combining drugs, the interaction of which provides the ability to reduce the doses of psychoactive components, increase safety and adherence to their use, are traced. The expediency of maintaining eubiosis and correcting disorders of the body's microbiota, which is involved in the formation of stress-mediated reactions, is indicated.

Keywords: combat stress, combat effectiveness, operator activity, post-stress disorders and eubiosis.

ХРОНИКА

УДК 613.693:614.23(091)

К 70-ЛЕТИЮ ВРАЧА-РАДИОБИОЛОГА И ФИЗИОЛОГА, АКАДЕМИКА ИГОРЯ БОРИСОВИЧА УШАКОВА

© 2024 г. Ю. А. Бубеев, А. С. Штемберг

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



Ушаков Игорь Борисович – академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премий Совета Министров СССР и Правительства РФ, доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицинской службы запаса.

Игорь Борисович Ушаков родился 28 октября 1954 г. в Таллине Эстонской ССР. В 1971 г. с золотой медалью окончил среднюю школу в Ленинграде. В 1977 г. с отличием окончил Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова. Дальнейшую службу проходил в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины Министерства обороны СССР, где прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя начальника института по научной работе. В 1999–2009 гг. он был начальником Государственного научно-исследовательского

испытательного института военной медицины Минобороны России, в 2008–2015 гг. – директором Государственного научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН. С 2016 г. работает главным научным сотрудником ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В 1982 г. И.Б. Ушаков защитил кандидатскую, в 1992 г. – докторскую диссертацию, посвященные актуальным проблемам авиационной радиобиологии. В 1995 г. стал профессором, в 1999 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 г. – членом-корреспондентом РАН, в 2005 г. – академиком РАМН, а в 2013 г. – академиком РАН.

Академик И.Б. Ушаков – выдающийся российский ученый, специалист в области физиологии экстремальных воздействий, авиакосмической, радиационной и экологической медицины. Им сформирована новая область знаний – экология человека опасных профессий, и получены фундаментальные научные результаты, имеющие существенное значение для медицины катастроф, среди которых: концепция индивидуальной резистентности и реактивности животных и человека; физиологические основы стресса смертельно опасных ситуаций; методы определения эквивалентных и эффективных уровней раздельных и комбинированных экстремальных воздействий в любой момент времени; методология моделирования синдромосходных состояний; каскадная концепция психофизиологических рисков у человека в условиях раздельного и комбинированного воздействия экстремальных факторов; способы экстраполяции радиобиологических эффектов.

Существенный вклад внесен И.Б. Ушаковым в исследования радиационных рисков в авиации и космонавтике; нейрорадиобиологию ионизирующих и неионизирующих излучений; изучение реактивности и резистентности организма к радиационным и экстремальным стрессорам; понимание механизмов гематоэнцефалического барьера и водно-солевого обмена мозга; экстраполяцию экспериментальных данных с животных на человека; анализ комбинированного влияния радиационных и нерадиационных факторов на здоровье человека; проблему психофизиологии смертельно опасного

стресса; теорию и практику экологических и гигиенических исследований специалистов опасных профессий.

И.Б. Ушаковым создано новое физиологическое направление в исследовании влияния экстремальных факторов – моделирование синдромосходных состояний человека, позволяющее изучать надежность деятельности оператора в системе “человек–машина”, разработаны и внедрены соответствующие фармакологические модели радиационных воздействий. В его трудах впервые описаны зависимости вероятностей возникновения неврологических расстройств у животных в системе координат “интенсивность–длительность” раздражающего ионизирующего воздействия и разработан способ определения эквивалентных и эффективных уровней раздельных и комбинированных экстремальных воздействий в любой момент времени; развита концепция индивидуальной радиорезистентности и реактивности организма животных и человека; выделены паттерны ключевых функциональных состояний человека–оператора, рассматриваемых в комплексе с психофизиологической напряженностью и надежностью деятельности; проанализированы психофизиологические риски в длительных космических полетах и моделях межпланетных экспедиций (в том числе, в проекте “Марс–500”); разработана концепция радиационной безопасности человека в дальних межпланетных космических полетах.

Полученные результаты изложены И.Б. Ушаковым в более 800 научных работах, среди которых более 50 монографий, руководств и книг, более 70 патентов. Его научные труды отмечены премией Совета Министров СССР (1990), премиями Правительства РФ в области науки и техники (2005, 2011), премиями РАМН имени Ф.Г. Кроткова (2000, 2004), премией РАМН имени Ф.Ф. Эрисмана (2004), премией РАН имени А.А. Ухтомского (2024).

И.Б. Ушаков является членом Главной медицинской комиссии по освидетельствованию космонавтов, научно-технического совета Военно-промышленной комиссии РФ, редакционных советов и редакционных коллегий 18 рецензируемых научных журналов, в том числе, журнала “Медицина катастроф”. Он возглавляет Радиобиологическое общество РАН, является членом бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН; членом научных советов РАН по космосу, по глобальным экологическим проблемам, по оборонным исследованиям и по радиобиологии.

И.Б. Ушаков является участником ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС,влекается альпинизмом и горнолыжным спортом, ведет активную работу по подготовке научных кадров высшей квалификации: им подготовлены 26 докторов и 30 кандидатов наук, в 2005 г. создана кафедра авиационной и космической медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, которой он заведовал до 2010 г. В настоящее время И.Б. Ушаков – член экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России по медико-профилактическим наукам, работает в составе трех докторантских советов.

За большой вклад в обеспечение обороноспособности страны и в развитие военной науки И.Б. Ушаков награжден орденом “За военные заслуги”, медалью “За спасение погибших”, Благодарностью Президента РФ, многими медалями и знаками отличия. Он избран почетным профессором Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, почетным членом многих общественных академий и научных обществ.

От имени сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН выражаем Игорю Борисовичу Ушакову сердечную благодарность за его выдающийся вклад в отечественную и мировую науку и желаем ему долгих лет счастливой жизни.