



РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А. И. ГЕРЦЕНА
HERZEN STATE PEDAGOGICAL UNIVERSITY of RUSSIA

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. И. П. ПАВЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
PAVLOV INSTITUTE of PHYSIOLOGY, RUSSIAN ACADEMY of SCIENCES

ISSN 2687-1270

**ИНТЕГРАТИВНАЯ
ФИЗИОЛОГИЯ**

INTEGRATIVE PHYSIOLOGY

T. 5 № 2 2024

Vol. 5 No. 2 2024



1797

Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена

Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук

Herzen State Pedagogical University of Russia

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences

ISSN 2687-1270 (online)

intphysiology.ru

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2>

2024. Том 5, № 2

2024. Vol. 5, no. 2

Интегративная физиология

Integrative Physiology

Свидетельство о регистрации СМИ ЭЛ № ФС 77 — 75141,

выдано Роскомнадзором 07.03.2019

Рецензируемое научное издание

Журнал открытого доступа

Учрежден в 2019 году

Выходит 4 раза в год

16+

Mass Media Registration Certificate EL No. FS 77 — 75141,

issued by Roskomnadzor on 7 March 2019

Peer-reviewed journal

Open Access

Published since 2019

4 issues per year

16+

Редакция

Главный редактор

Е. А. Никитина (Санкт-Петербург, Россия)

Зам. главного редактора

О. А. Любашина (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет журнала

А. П. Филаретова (Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Дюжикова (Санкт-Петербург, Россия)

К. Гиреш (Будапешт, Венгрия)

Т. С. Калинина (Новосибирск, Россия)

А. Н. Стрельцов (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия

В. Г. Александров (Санкт-Петербург, Россия)

Н. М. Бажан (Новосибирск, Россия)

Б. Боназ (Гренобль, Франция)

А. Б. Буравкова (Москва, Россия)

Т. Д. Власов (Санкт-Петербург, Россия)

Дж. Вуд (Колумбус, США)

Н. В. Гуляева (Москва, Россия)

Д. Джебцова (Братислава, Словакия)

Н. Н. Дыгало (Новосибирск, Россия)

Н. А. Дюжикова (Санкт-Петербург, Россия)

Д. Зелена (Печ, Венгрия)

В. А. Кашкин (Санкт-Петербург, Россия)

Б. Мачадо (Сан-Паулу, Бразилия)

Е. Н. Михайлов (Санкт-Петербург, Россия)

М. П. Мошкин (Новосибирск, Россия)

П. Е. Мусиенко (Санкт-Петербург, Россия)

М. Покорский (Варшава, Польша)

Е. А. Рыбникова (Санкт-Петербург, Россия)

Ш. Сабо (Ирвайн, США)

С. В. Саранцева (Санкт-Петербург, Россия)

К. Такеучи (Киото, Япония)

И. Таше (Лос-Анджелес, США)

П. Фердинанди (Сегед, Венгрия)

Ж. Хельешь (Печ, Венгрия)

Ю. Е. Шелепин (Санкт-Петербург, Россия)

Издательство РГПУ им. А. И. Герцена

191186, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

E-mail: izdat@herzen.spb.ru

Телефон: +7 (812) 312-17-41

Объем 11,4 Мб

Подписано к использованию 30.10.2024

При использовании любых фрагментов ссылка на журнал «Интегративная физиология» и на авторов материала обязательна.

Editorial Team

Editor-in-chief

Ekaterina A. Nikitina (St Petersburg, Russia)

Deputy Editor-in-chief

Olga A. Lyubashina (St Petersburg, Russia)

Advisory Board

Lyudmila P. Filaretova (St Petersburg, Russia)

Natalia A. Dyuzhikova (St Petersburg, Russia)

Klara Gyires (Budapest, Hungary)

Tatyana S. Kalinina (Novosibirsk, Russia)

Aleksander N. Streltsov (St Petersburg, Russia)

Editorial Board

Vyacheslav G. Alexandrov (St Petersburg, Russia)

Nadezhda M. Bazhan (Novosibirsk, Russia)

Bruno Bonaz (Grenoble, France)

Lyudmila B. Buravkova (Moscow, Russia)

Timur D. Vlasov (St Petersburg, Russia)

Jackie Wood (Columbus, USA)

Natalia V. Gulyaeva (Moscow, Russia)

Daniela Jezova (Bratislava, Slovakia)

Nikolai N. Dygalo (Novosibirsk, Russia)

Natalya A. Duzhikova (St Petersburg, Russia)

Dora Zelena (Pécs, Hungary)

Vladimir A. Kashkin (St Petersburg, Russia)

Benedito Machado (São Paulo, Brazil)

Evgeny N. Mikhaylov (St Petersburg, Russia)

Mikhail P. Moshkin (Novosibirsk, Russia)

Pavel E. Musienko (St Petersburg, Russia)

Mieczysław Pokorski (Warsaw, Poland)

Elena A. Rybnikova (St Petersburg, Russia)

Sandor Szabo (Irvine, USA)

Svetlana V. Sarantseva (St Petersburg, Russia)

Koji Takeuchi (Kyoto, Japan)

Yvette Taché (Los Angeles, USA)

Peter Ferdinandy (Szeged, Hungary)

Zsuzsanna Helyes (Pécs, Hungary)

Yuri E. Shelepin (St Petersburg, Russia)

Publishing house of Herzen State Pedagogical

University of Russia

48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

E-mail: izdat@herzen.spb.ru

Phone: +7 (812) 312-17-41

Published at 30.10.2024

The contents of this journal may not be used in any way without a reference to the journal “Integrative Physiology” and the author(s) of the material in question.

Редактор М. С. Огуренкова

Корректор Н. А. Синеникольская

Редактор английского текста И. А. Наговицына, К. Ю. Рыбачук

Оформление обложки О. В. Рудневой

Верстка Д. В. Романовой



Санкт-Петербург, 2024

© Российский государственный

педагогический университет им. А. И. Герцена, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры	107
<i>Боброва Е. В.</i> Концепция двойной дихотомии мозга В. Д. Глезера и ее развитие: системы «Что?» и «Где?», межполушарная асимметрия, «схема тела», принципы кодирования, речь, правила и креативность	107
<i>Капустянов И. А., Пуцина Е. В., Обухов Д. К., Ключа Г. Г.</i> Конститутивный и репаративный нейрогенез: роль глии в регенерации и развитии мозга позвоночных	130
Экспериментальные статьи	144
<i>Курганская М. Е., Бобров П. Д., Исаев М. Р.</i> Спонтанные флуктуации электрической активности мозга и инициация движения	144
<i>Сиваченко И. Б., Любашина О. А.</i> Реакции висцеральных систем и результативность выполнения заданий в модели комбинированной умственной и физической деятельности у лиц с различным исходным функциональным состоянием	156
<i>Лопатин А. И.</i> Физиологическое обоснование применения цитофлавина при коррекции метаболического ацидоза в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных ...	167
<i>Кравцова Е. Н., Мейгал А. Ю., Герасимова-Мейгал А. И., Дворянчиков В. В.</i> Вертикальная стойка при надевании головного убора у лиц с двусторонней вестибулярной гипопункцией: возможное участие эгоцентрической вертикали	177
<i>Чалисова Н. И., Рыжак Г. А., Никитина Е. А., Рубинский А. В.</i> Влияние сочетаний аминокислот и дипептидов на жизнеспособность культур тканей нервной и иммунной систем молодых и старых крыс	186
<i>Зульфугарова П. А., Мехтиев А. А.</i> Центральные и гормональные механизмы адаптации к десинхронизационному стрессу	196

CONTENTS

Reviews	107
<i>Bobrova E. V. V. D. Glezer's double dichotomy of the brain: 'What?' and 'where?' systems, hemispheric asymmetry, 'body schema', coding principles, speech, rules, and creativity</i>	107
<i>Kapustyanov I. A., Pushchina E. V., Obukhov D. K., Klyuka G. G. Constitutive and reparative neurogenesis: The role of glia in brain regeneration and development in vertebrates</i>	130
Experimental articles	144
<i>Kurgansky M. E., Bobrov P. D., Isaev M. R. Spontaneous fluctuations in brain electrical activity and their role in movement initiation</i>	144
<i>Sivachenko I. B., Lyubashina O. A. Visceral system responses and task performance in a combined mental and physical activity model: Impact of initial functional state</i>	156
<i>Lopatin A. I. Physiological rationale for the use of Cytoflavin in correcting metabolic acidosis in neonatal intensive care</i>	167
<i>Kravtsova E. N., Meigal A. Yu., Gerasimova-Meigal L. I., Dvoryantchikov V. V. Vertical stance in 'no-hat' vs. 'in-a-hat' conditions in subjects with bilateral vestibular hypofunction: Probable inference of the egocentric vertical</i>	177
<i>Chalisova N. I., Ryzhak G. A., Nikitina E. A., Rubinskiy A. V. The effect of amino acid and dipeptide combinations on the viability of nervous and immune tissue cultures in young and old rats</i>	186
<i>Zulfugarova P. A., Mekhtiev A. A. Central and hormonal mechanisms of adaptation to desynchronization stress</i>	196



УДК 612.84 + 612.78

EDN VFUDVV

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-107-129>

Концепция двойной дихотомии мозга В. Д. Глезера и ее развитие: системы «Что?» и «Где?», межполушарная асимметрия, «схема тела», принципы кодирования, речь, правила и креативность

Е. В. Боброва ^{✉1}

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Боброва Елена Вадимовна, SPIN-код: 8631-0710, e-mail: eabobrovya@gmail.com

Для цитирования: Боброва, Е. В. (2024) Концепция двойной дихотомии мозга В. Д. Глезера и ее развитие: системы «Что?» и «Где?», межполушарная асимметрия, «схема тела», принципы кодирования, речь, правила и креативность. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 107–129. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-107-129> EDN VFUDVV

Получена 19 июля 2024; прошла рецензирование 9 октября 2024; принята 10 октября 2024.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411782-5-3.1.8).

Права: © Е. В. Боброва (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Концепция двойной дихотомии мозга была сформулирована профессором В. Д. Глезером около 40 лет назад в его книге «Зрение и мышление» (1985) для описания способов обработки информации в зрительном мозге. В основе концепции лежит представление о существовании двух основных каналов обработки зрительной информации — информации о форме и информации о положении в пространстве (системы «Что?» и «Где?», локализованные, соответственно, в нижневисочной и заднетеменной коре головного мозга (первая дихотомия), которые функционируют по-разному в правом и левом полушарии головного мозга (вторая дихотомия). Такой способ анализа информации, как было показано в более поздних исследованиях, специфичен не только для зрения, но и характерен для остальных ведущих сенсорных модальностей. Этот способ проявляется также при функционировании системы зеркальных нейронов, обеспечивающей имитацию систем принятия решения и регуляции сценариев действий в префронтальной коре, а также в системе управления вниманием. Таким образом, современные данные свидетельствуют в пользу представлений о том, что концепция двойной дихотомии — это принцип работы мозга, описывающий основные пути обработки информации в коре больших полушарий головного мозга человека.

Ключевые слова: двойная дихотомия, зрение, системы «Что?» «Где?» «Как?», «схема тела», межполушарная асимметрия, принципы кодирования, речь, сценарии

V. D. Glezer's double dichotomy of the brain: 'What?' and 'where?' systems, hemispheric asymmetry, 'body schema', coding principles, speech, rules, and creativity

E. V. Bobrova ¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Elena V. Bobrova, SPIN: 8631-0710, e-mail: eabobrovy@gmail.com

For citation: Bobrova, E. V. (2024) V. D. Glezer's double dichotomy of the brain: 'What?' and 'where?' systems, hemispheric asymmetry, 'body schema', coding principles, speech, rules, and creativity. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 107–129. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-107-129> EDN VFUDVV

Received 19 July 2024; reviewed 9 October 2024; accepted 10 October 2024.

Funding: The study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (№ 1021062411782-5-3.1.8).

Copyright: © E. V. Bobrova (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The concept of the double dichotomy of the brain, proposed by Professor V. D. Glezer in his 1985 book *Vision and Mind*, offers a framework for understanding how the visual brain processes information. His theory posits two primary channels for processing visual data: one for encoding the information about an object's shape (the 'what?' system) and another for encoding the information about an object's position in space (the 'where?' system). These channels are localized in the inferior temporal cortex and posterior parietal cortex, respectively, forming the first dichotomy. The second dichotomy is based on the functional differences in processing visual information between the two cerebral hemispheres. Later research showed that this dichotomous processing is not exclusive to the visual system but extends to other sensory modalities as well. It also underlies the functioning of mirror neuron systems involved in imitation, decision-making networks, and action regulation in the prefrontal cortex, as well as in attention control. Current evidence supports the notion that the double dichotomy is a fundamental principle of brain organization, describing key pathways for information processing within the human cerebral cortex.

Keywords: double dichotomy, vision, 'what?'; 'where' and 'how?' systems, 'body schema', hemispheric asymmetry, coding principles, speech, scenarios

Концепция двойной дихотомии мозга

Концепция двойной дихотомии мозга была сформулирована В. Д. Глезером в его книге «Зрение и мышление» (Глезер 1985, 1993; Glezer 1995) на основании анализа данных, полученных в возглавляемой им лаборатории физиологии зрения Института физиологии им. И. П. Павлова, а также широкого круга клинических, нейро- и психофизиологических исследований второй половины XX века. В этой книге анализируется «функциональная организация нейронных структур, последовательно формирующих универсальные категории из "сырого" сенсорного материала. На высших уровнях работы мозга эти универсалии соответствуют основным категориям мышления и языка» (Glezer 1995). Как писал В. Д. Глезер, эта книга, «написанная для широкого круга исследователей в дисциплинах,

связанных с различными аспектами функционирования мозга, — физиологов и психологов, <...> также важна для инженеров и математиков, работающих над проблемами искусственного интеллекта, <...> лингвистов и философов, интересующихся глубинными структурами, которые формируют универсалии мышления и языка» (Glezer 1995).

Суть концепции двойной дихотомии мозга состоит в представлении о различных способах кодирования зрительной информации в нижневисочной и заднетеменной коре правого и левого полушария. Описания зрительной информации, обеспечиваемые этими четырьмя структурами, формируют целостное описание зрительной сцены.

Зрительная информация, первично обработанная сетчаткой и подкорковыми структурами зрительной системы, анализируется в первичных

проекционных зонах затылочной коры и затем разделяется на два потока, заканчивающиеся в нижневисочной и заднетеменной коре (рис. 1). Нижневисочная кора специализируется на анализе формы зрительных объектов, заднетеменная — на анализе пространственных отношений. В англоязычной литературе эти пути обработки зрительной информации описываются как вентральный и дорзальный потоки обработки зрительной информации — системы «Что?» и «Где?» (Mishkin et al. 1983). Это первая из дихотомий в «двойной дихотомии» В. Д. Глезера.

Для понимания механизма взаимодействия двух типов информации о зрительном мире, вычленяемых системами (каналами) «Что?» и «Где?», В. Д. Глезером была предложена концепция фреймов М. Минского (Глезер 1985; Минский 1978). Фреймы могут описывать пространственные, временные, качественные или абстрактные отношения (выше, раньше, светлее, умнее). Например, фрейм, обеспечивающий описание пространственных взаимоотношений между различными вертикальными объектами, может быть использован для описания леса, поля с высокой травой или колосьями, ограды в виде решетки, группы людей и т. д. Фрейм определяет пространственные схемы, «рамки», шаблоны (описывается каналом «Где?»), а ячейки фрейма могут быть заполнены разными объектами или частями объекта (описанными

в результате функционирования канала «Что?»). При этом обработка зрительной информации системами «Что?» и «Где?» происходит по-разному в правом и левом полушарии (вторая дихотомия) (рис. 2). Как пишет В. Д. Глезер (Глезер 1985), «правое полушарие склеивает из подобразов, запоминаемых правым виском, кодовые описания объектов с помощью пространственных операторов или пространственных схем (фреймов), хранящихся в теменной коре. Совместный код подобразов и фрейма в правом полушарии дает описание изображения. Оно неинвариантно. Выгода... один и тот же набор пространственных операторов (фреймов) может описывать разные изображения <...> главное преимущество — кодировать новые <...> изображения». Таким образом, правое полушарие создает конкретное описание зрительного образа, причем описание этого образа в разных ракурсах будет отличаться (описание неинвариантно). Такой способ обработки информации дает возможность для обучения восприятию новых образов и соответствует представлениям о роли правого полушария в обучении (Боброва 2007; Боброва и др. 2010; 2011; 2012; 2015a; 2015b; Ляховецкий, Боброва 2009; Ляховецкий и др. 2012; 2015; Bagesteiro, Sainburg 2003; Jager, Postma 2003; Halsband, Lange 2006; Serrien et al. 2007). В левом же полушарии код образа создается только благодаря функционированию нижневисочной

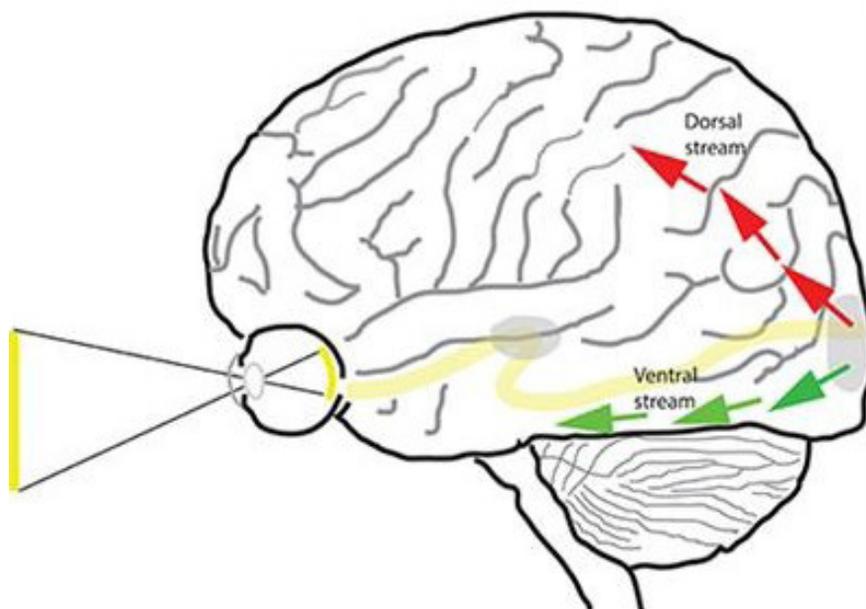


Рис. 1. Дорзальный (красные стрелки) и вентральный (зеленые стрелки) потоки в зрительной системе (Sheth, Young 2016)

Fig. 1. Dorsal (red arrows) and ventral (green arrows) streams in the visual system (Sheth, Young 2016)

Левое полушарие

Система «Где?»

Задне-теменная кора:
Пространственные
отношения:

ближе-дальше, справа-слева

Система «Что?»

Нижневисочная кора:
Объект - дерево



Описание Лпш

Одно дерево
дальше другого

Left hemishere

The "Where?" system

Posterior-parietal cortex:
Spatial relationships:

closer-further,
right - left

The "What?" system

Mandibular cortex:
Object - tree



Description lhs

One tree farther
than the other

Рис. 2. Схематическое изображение концепции двойной дихотомии. Пояснения в тексте

Fig. 2. Schematic representation of the double dichotomy framework. See text for explanations

коры (система «Что?»), в то время как задне-теменная кора (система «Где?») обеспечивает описание пространственных отношений между образами, описанными системой «Что?» (рис. 2). Использование фреймов для описания взаимоотношений не только предметов и явлений внешнего мира, но и абстракций внутреннего мира, является, согласно представлениям В. Д. Глезера, базисом для мышления (Глезер 1985).

Более поздние исследования показали, что разделение первичной сенсорной информации на каналы «Что?» и «Где?», или вентральный и дорзальный потоки, свойственно также слуховой (Barrett, Hall 2006) и соматосенсорной системе (Reed et al. 2005), а также системе зеркальных нейронов, обеспечивающей механизмы имитации (Iacoboni 2005), и системе регуляции внимания (Vossel et al. 2014), в которых также информация обрабатывается специфично в правом и левом полушарии, и, следовательно, принцип двойной дихотомии актуален и в этих случаях. Ниже будут рассмотрены другие аспекты работы мозга, функционирование которых, как представляется вероятным, также соответствует представлениям о двойной дихотомии и развивает эту концепцию.

«Схема тела» — правое полушарие, «Словарь» и «Грамматика» — левое полушарие

Механизм, устанавливающий отношения между предметами и явлениями внешнего мира, описываемый концепцией двойной дихотомии, может быть использован, по-видимому, и для установления отношений между различными частями тела и лежит в основе феномена «схемы тела». При формировании внутренней модели «схемы тела» ячейки фрейма могут заполняться комбинированной информацией от мышечных, суставных и кожных афферентов, несущих информацию о состоянии и положении различных частей тела (рис. 3А). Представление о «схеме тела» было введено клиницистами для описания расстройств, возникающих при поражениях центральной нервной системы. Эти нарушения могут заключаться в отсутствии осведомленности о различных частях тела (например, руки) и/или невозможности действия ими (Гурфинкель, Левик 1991; Лурия 1973; Ver-lucchi, Aglioti 1997). Ярким свидетельством в пользу представления о существовании «схемы тела» является клинический феномен фантомных конечностей, проявляющийся в том,

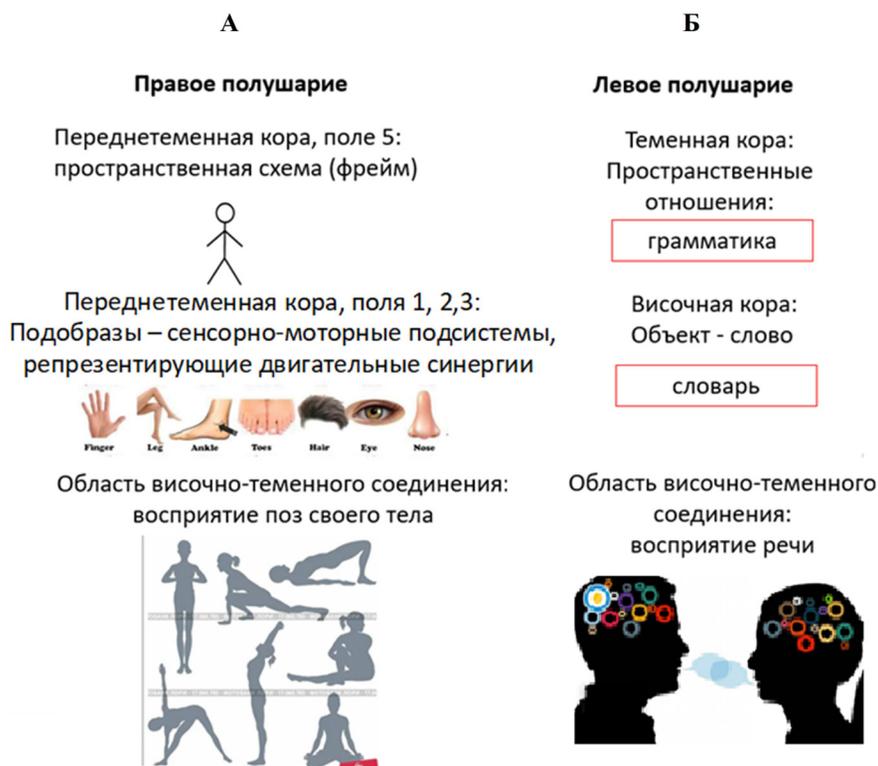


Рис. 3. Концепция двойной дихотомии применительно к области височно-теменного соединения (ВТС).
Правое ВТС обеспечивает формирование внутренней модели «схемы тела» (А),
левое — восприятие речи (Б)

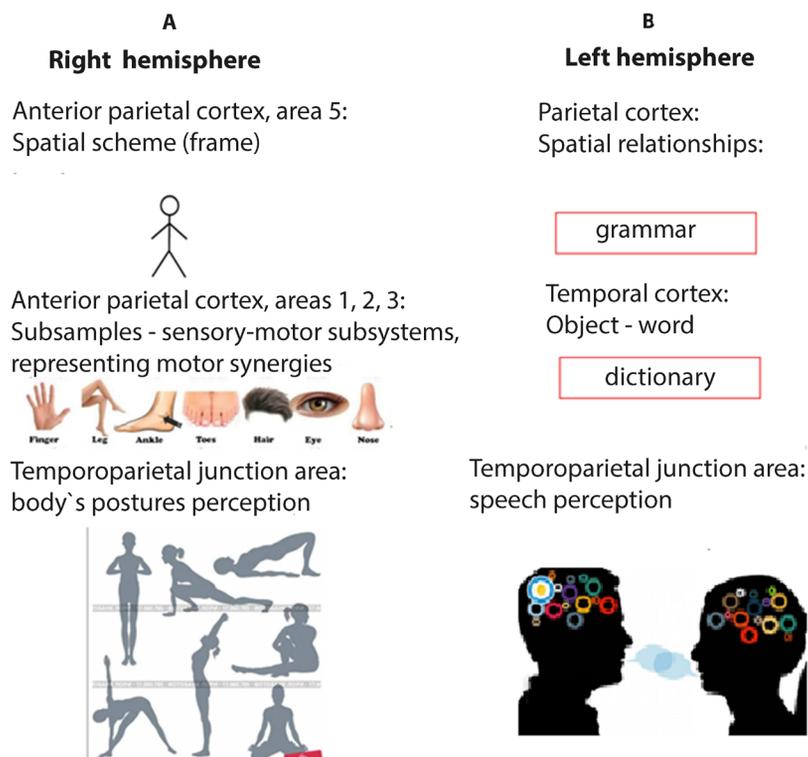


Fig. 3. The double dichotomy framework applied to the temporoparietal junction (TPJ).
(A) The right TPJ is involved in constructing an internal model of the 'body schema'.
(B) The left TPJ is associated with speech perception

что после ампутации руки или ноги (а также, как позже показано, груди, челюсти, пениса) возникает иллюзия наличия ампутированной части тела (Berlucchi, Aglioti 1997). Общий принцип «схемы тела» был определен еще в 1911 г. (Head, Holmes 1911) как «комбинированный стандарт, относительно которого измеряются изменения позы, и который определяет организацию пространственно-ориентированной активности». Более позднее определение 1979 г. (Critchley 1979) расширяет первое: «Схема тела — это ментальный конструкт, который включает чувственные впечатления, восприятия и идеи о динамической организации своего тела и его взаимоотношении с другими телами». На основании сведений о фантоме врожденно отсутствующей части тела в 1990 г. предложена концепция нейронной матрицы (*neugomatrix*), которая характеризуется «генетически определяемым субстратом, модифицирующимся сенсорным опытом» (Melzack 1990).

Н. А. Бернштейн (Бернштейн 1997) пишет о синтезе проприоцептивной информации на таламо-паллидарном уровне (уровень В): «Если обобщить всю характерную для описываемого уровня афферентацию, то это окажется *афферентация собственного тела*, проприорецепторика *par excellence*. Тело в этом уровне построения есть и *исходная система координат*, в которой соотносятся рецепции и движения, и конечная цель этих рецепций и движений. Объединяясь вместе, обрастая попутно местными знаками и обобщаясь по какой-то *единой для всех сигналов системе координат собственного тела*, все эти бесчисленные тактильные и проприоцептивные рецепции срастаются в исключительно полную и обстоятельную информацию об его двигательном аппарате» (Бернштейн 1997, 95). То, как проприоцептивная информация обобщается «по какой-то единой для всех сигналов системе координат собственного тела», по-видимому, может быть описано с помощью фрейма — условно назовем его фреймом «схемы тела».

В литературе есть информация, характеризующая особенности организации этого фрейма. Особенность его в иерархичности: голова — это основной сегмент (Berthoz 1991), за ним следуют все более и более дистальные сегменты (Paillard 1991). При адаптации к искажению зрительного пространства с помощью призматических очков при движениях руки к зрительной цели «перекалибровка зрительно-моторного пространства происходит в направлении более дистальных суставов», и это дает возможность сформулировать представления

о «сегментации схемы тела в подпространства (sub-spaces), чередующиеся в проксимально-дистальной иерархической структуре и управляемые головным сегментом» (Paillard 1991, 173). «Схема тела», согласно мнению Пайара, «может быть разделена на сенсорно-моторные подсистемы (sub-systems), представляющие (representing) двигательные синергии» (Paillard 1991, 173). Представляется вероятным, что эти подсистемы могут заполнять ячейки фрейма «схемы тела» (рис. 3А).

На основании внутренней модели «схемы тела» происходит, как предполагают В. С. Гурфинкель и Ю. С. Левик (Гурфинкель, Левик 1991, 1999), интеграция мультимодальной проприоцептивной, вестибулярной и зрительной информации. Ю. П. Иваненко и В. С. Гурфинкель отмечают: «Тот факт, что автоматические поведенческие реакции осуществляются в соответствии со схемой внутреннего представления тела ..., указывает на то, что это служит не только для сознательного восприятия положения, но и является основой для планирования и реализации двигательных действий» (Ivanenko, Gurfinkel 2018).

«Схема тела» включает и динамическую информацию о взаимодействии тела с объектами внешнего мира (Critchley 1979). Следовательно, есть еще некий уровень, где объединяется интраперсональная и экстраперсональная информация. Это объединение происходит в 5 и 7 полях теменной коры (Nyvarinen 1977; Nyvarinen, Shelepin 1979), и, как можно предполагать, достигает более полного уровня интеграции в области височно-теменного соединения, где наличествует информация как от системы «Что?», так и от системы «Где?». Именно эта зона, преимущественно в правом полушарии, является критичной для интеграции информации от всех модальностей и регуляции вертикальной позы на основании этой интегрированной информации (Pérennou et al. 2000). Она, как и экстрастриарная область «вида тела» (*extrastriate body area EBA*) (Downing et al. 2001), активируется при предъявлении испытуемым изображений человеческого тела или его частей, но не неодушевленных предметов (Saxe, Kanwisher 2003), а ее поражение может приводить к возникновению ощущения выхода из тела (“out-of-body experience”) (Blank et al. 2005).

Область височно-теменного соединения связана и с высшими психическими функциями. Она является одной из областей, активирующихся при «историях, возбуждающих мысли и чувства» (Abu-Akel 2003), ее активность связана с чувством свободы воли, социальными

отношениями и переключением внимания к зрительному стимулу (Decety, Lamm 2007). Можно предположить, что этот уровень формирования «схемы тела» обеспечивает «включение в контекст», учет как событий, происходящих в экстра- и интраперсональном пространстве, так и эмоционально-психических и когнитивных факторов, субъективных оценок значимости ситуации, в чем важную роль играют ее связи в правом полушарии с островком (Kucyi et al. 2012).

В левом полушарии область височно-теменного соединения включает зону Вернике и угловую извилину — структуры мозга, которые участвуют в языковом познании, обработке и понимании как письменной, так и устной речи. С. К. Пинкер в книге «Языковой инстинкт: как разум создает язык» (Pinker 1994) предполагает, что эта область мозга формирует амодальный «язык мысли»: информация из внешней среды, например, услышанные разговоры, соотносится с информацией из памяти и преобразуется в письменную или устную речь. Область височно-теменного соединения левого полушария также играет важную роль в умозаключениях об убеждениях, намерениях и желаниях других людей (Gallaher et al. 2000), пациенты с поражениями этой зоны не могут правильно определить, когда кто-то лжет (Samson et al. 2004). В отличие от правого полушария, область височно-теменного соединения в левом полушарии связана с нижней лобной извилиной, где локализована зона Брока (Kucyi et al. 2012). Если при поражении височно-теменного соединения правого полушария может иметь место «выход из тела», то при поражении его в левом полушарии — дислексия.

Непосредственное отношение к представлению о собственном теле имеет, по-видимому, и префронтальная кора (Keenan et al. 2000; Vallar et al. 1999). Фронтальная и теменная кора рассматриваются как единый комплекс для формирования эгоцентрических систем координат описаний у человека (Vallar et al. 1999).

Имеются клинические данные, свидетельствующие о роли спинного мозга в формировании «схемы тела». Это дает основания для представления о том, что «схема тела не является строго локализованной структурой, она скорее представляет собой распределенную систему, элементы которой имеются на разных уровнях ЦНС» (Гурфинкель, Левик 1991).

Итак, кортикальные структуры, связанные с формированием внутренних представлений о «схеме тела», располагаются преимущественно в правом полушарии и, что представляется

весьма вероятным, в основе формирования внутренней модели «схемы тела» лежит тот же способ представления сенсорной информации, который в правом полушарии используется для описания зрительной информации, — конкретное неинвариантное описание объекта, а в случае «схемы тела» — субъекта. Правое полушарие склеивает из подобразов — сенсорно-моторных подсистем, репрезентирующих двигательные синергии, их кодовые описания с помощью пространственных операторов или пространственных схем (фреймов), хранящихся в теменной коре. Совместный код подобразов и фрейма в правом полушарии дает описание тела, на основании которого формируется движение и поддерживается поза. Один и тот же пространственный оператор (фрейм) может описывать разные позы. Таким образом может происходить формирование внутренней модели «схемы тела». Это описание «здесь и сейчас» актуально для адаптации организма к изменяющимся условиям внешней среды в случае обработки информации от экстерорецепторов, к изменениям информации от проприорецепторов в случае формирования внутреннего представления о «схеме тела» (последнее особенно актуально в периоды жизни, когда форма тела изменяется). Эти механизмы лежат в основе возможности обучения восприятию нового и формирования адекватных моторных ответов, в том числе и стратегий поведения (что будет описано ниже).

Возможности левого полушария в выявлении взаимоотношений между описаниями объектов (в самом широком смысле этого слова, включая и внешние объекты, и части тела, и инструменты, и слова) позволяют системам «Что?» сформировать «Словарь» (как в прямом смысле этого слова — «Словарь слов», так и в широком смысле — «Словарь объектов»), системам «Где?» — «Грамматики», т. е. правила, фрейма, который заполняется из «Словаря» (Глезер 1985) (рис. 3Б).

Современные исследования почти 30 лет спустя подтвердили это предположение (Ries et al. 2019), выявив различия между дорзальной и вентральной частью тракта, соединяющего заднюю височную кору и нижнюю лобную кору левого полушария. Показано, что дорзальная часть имеет решающее значение для организации слов в последовательности, необходимой для формирования предложений, а вентральная — для обработки семантической информации (Ries et al. 2019). Проведенное в 2024 г. трактографическое исследование (Alam et al. 2024) показало, что вентральная и дорзальная

ветви нижнего лобно-затылочного тракта (соединяющего теменную, височную и затылочную области с лобной корой и задействованного в целом ряде функций, включая язык, семантику, торможение и контроль за действиями) функционируют по-разному в правом и левом полушарии.

Две системы «Что?» и две системы «Где?»

Результаты трактографических исследований последних лет, а также анализа функциональной связности (functional connectivity) и эффективной (направленной) связности (effective (di-

rected) connectivity), собранные в рамках проекта Human Connectome и опубликованные в 2024 г. в обзоре (Rolls 2024), привели к расширению представлений о связях кортикальных структур зрительной системы с другими кортикальными областями (рис. 4).

Кроме уже ставших классическими представлений о системе «Что» в нижневисочной коре, обеспечивающей идентификацию объектов и лиц (вентролатеральный зрительный поток, синие стрелки на рис. 4), описывается вторая система «Что», которая реагирует на движущиеся объекты и лица, а также на выражения лиц, и локализуется в верхней височной бороз-

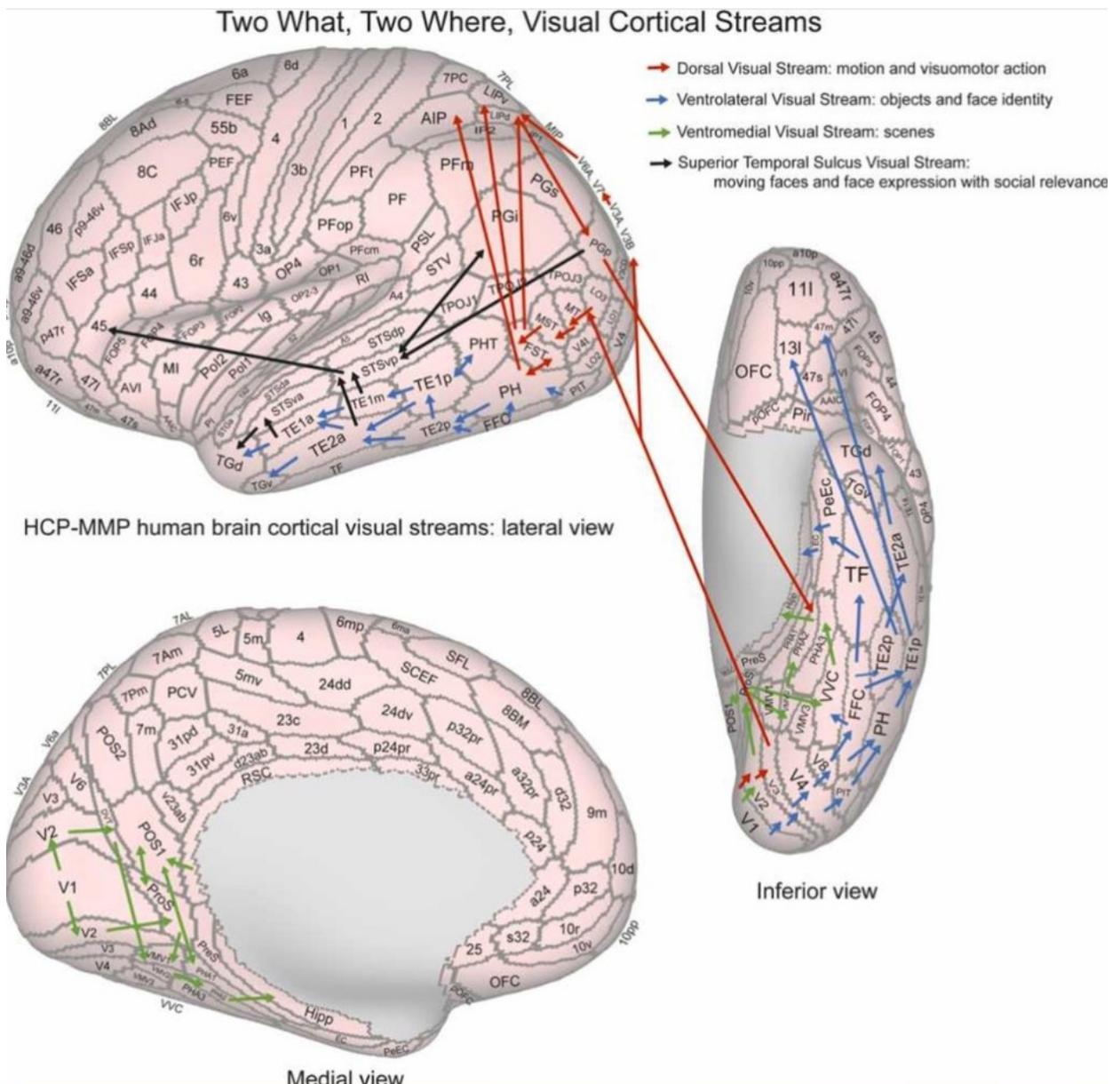


Рис. 4. Две системы «Что?» и две системы «Где?» (Rolls, 2024). Пояснения в тексте
 Fig. 4. Two 'what?' and 'where?' systems (Rolls, 2024). See text for explanations

де (STS), связывая информацию от височной и теменной коры (черные стрелки на рис. 4). STS соединяется с орбитофронтальной корой, обеспечивая управление эмоциями и социальным поведением. Первая же система «Что» передает информацию из нижне-височной коры в систему эпизодической памяти гиппокампа, семантическую систему передней височной доли и также в орбитофронтальную кору (которую рассматривают как «входную дверь» в осознание (Northoff, Vermpohl 2004)).

Кроме «классического» дорсального зрительного пути «Где» (от первичных зрительных областей затылочной коры к заднетеменной коре, красные стрелки на рис. 4), который отвечает за пространственные описания для организации действий в пространстве, выделяют вторую систему «Где» (ветромедиальный поток, зеленые стрелки на рис. 4). Вторая система «Где» описывает комбинации элементов для построения сцен и передает эту информацию через парагиппокампальную область сцены в систему эпизодической памяти гиппокампа для навигации по ориентирам. Первая система «Где» дорсального зрительного пути также передает информацию в парагиппокампальную область сцены при самодвижениях для обновления местоположения в сценах в темноте.

Аспекты межполушарной асимметрии в зроре (Rolls 2024) не рассматриваются, за исключением упоминания о преимущественной активации STS в правом полушарии при восприятии лиц.

Межполушарная асимметрия обработки информации: управление движениями, последовательности движений, правила и случайности

Различие принципов обработки информации в правом и левом полушариях касается и управления движениями. В первую очередь, это проявляется в феномене ведущей правой руки. Правая рука правшей специализируется на осуществлении автоматизированных целенаправленных динамических действий и их последовательностей, левая — на подготовке движения, статике и планировании новых движений, т. е. при задачах, требующих осуществления пространственно-сложных движений (Bradshaw 2001). В таких быстрых динамических задачах как прицеливание, правая рука выполняет задания более точно и единообразно, а в распознавании текстур или копировании статичного положения пальцев лучше левая рука (как и левая нога) (Carnahan, Elliott 1987). Длительность

движения правой рукой к цели меньше, чем левой, но подготовка движения правой рукой (время реакции) дольше. По-видимому, это свидетельствует о том, что правое полушарие специализируется на подготовке движения руки, левое — на осуществлении движения (Bradshaw 2001; Morgan et al. 1994). Асимметрия управления мышцами лица также свидетельствует о роли левого полушария в управлении более динамичными действиями, а правого — более статичными. Так, регуляция лицевых мышц (facial posture) верхней половины лица обеспечивается правым полушарием, нижней (рот) — левым (Corballis 1998), что, по-видимому, связано с системой управления речью, обеспечивающей динамичное изменение активности мышц речевого тракта.

Исследования последних десятилетий показали, что при организации движений правой и левой руки используются разные принципы кодирования информации: правое полушарие специализируется на позиционном кодировании (кодирование положений), левое — на векторном (кодирование движений). Исключительно убедительными для такого предположения являются результаты клинических исследований (Haaland et al. 2004; Sainburg, Duff 2006; Schaefer et al. 2009): пациенты с правосторонними поражениями демонстрируют ухудшение позиционной точности (deficits in positional accuracy), а пациенты с левосторонними нарушениями — ухудшение управления траекторией движения (deficits in trajectory control). На основании этих и ряда других данных предполагалось, что при работе правого полушария происходит учет приприоцептивной информации от обратных связей при осуществлении движения, при работе левого полушария — движения баллистические, движения не корректируются при их осуществлении, что дает возможность осуществлять более быстрые движения, их последовательности, жесты и речь.

Анализ ошибок движений руки при воспроизведении запомненных последовательностей показал, что и правши, и левши в случае активации позиционного способа кодирования информации используют информацию о предшествующих движениях неведущей руки. При активации же векторного кодирования, наоборот, используется информация лишь о предшествующих положениях ведущей руки (Боброва и др. 2011; 2012; 2015a; 2015b; 2017; Ляховецкий, Боброва 2009; Ляховецкий и др. 2015). Правши и левши воспроизводили запомненную последовательность (рука испытуемого перемещалась по шести положениям

на сенсорном экране), а затем последовательность модифицировалась, и вновь требовалось воспроизвести эту измененную последовательность. В первой последовательности стимулы располагались в квазислучайном порядке, и изменения во второй последовательности были двух типов. Для активации позиционного (абсолютного) способа кодирования положения целей во второй последовательности были теми же, но порядок их обхода изменен. Для активации векторного (относительного) способа кодирования во второй последовательности движения были те же («вектора движений»), но изменен порядок этих движений. Результаты анализа ошибок свидетельствовали о том, что субдоминантное полушарие (правое полушарие правой и левое — левой) обеспечивает позиционный способ кодирования информации о целях движения (абсолютный), доминантное — векторный способ, который не учитывает текущие положения, но лишь информацию об их изменениях (относительный). Игнорирование доминантным полушарием части информации (информации о положениях) дает возможность осуществления движения быстрее, без учета обратных связей, баллистически из точки в точку. Представляется вероятным, что такой способ кодирования дал человеку возможность формировать очень быстрые последовательности движений — жесты и речь (Боброва и др. 2011, 2015b, 2017).

Эти соображения подтверждаются данными об особенностях запоминания информации об упорядоченных или случайных положениях руки при воспроизведении запомненных последовательностей движений (Боброва и др. 2010; 2011). Оказалось, что воспроизведение правшами запомненных упорядоченных в пространстве положений при изменении порядка их «обхода» приводит к меньшим ошибкам при работе правой, чем левой рукой, а квазислучайных положений — левой. По-видимому, это связано с преимущественной локализацией в левом полушарии механизмов запоминания последовательностей, выделяющих информацию об упорядоченности целей движения. Такой способ кодирования информации может лежать в основе механизмов формирования жестов и речи. В его основе, как можно предполагать, лежат описанные концепцией двойной дихотомии принципы кодирования в левом полушарии, отражающие правило взаимодействия между элементами (объектами), заполняющими ячейки фрейма, определяющего характер правила.

В пользу этих взглядов свидетельствуют и клинические данные о том, что репрезентации в памяти выученных последовательностей движений хранятся преимущественно в левой теменной коре (при ее поражении имеет место апраксия, неспособность осуществлять целенаправленные движения при сохранности моторных, перцептивных и когнитивных функций) (Rosenbaum 2010).

Речь, префронтальная кора (ПФК), жесткие и нежесткие ассоциации, сценарии, креативность

В книге «Зрение и мышление» В. Д. Глезер сформулировал гипотезу о том, что механизмы анализа зрительной информации, описываемые концепцией двойной дихотомии, могут лежать в основе речи и мышления. Как упоминалось выше, согласно представлениям В. Д. Глезера, системы «Что?» и «Где?» левого полушария, обеспечивающие формирование описаний взаимоотношений между объектами, могут рассматриваться не только как «Словарь» и «Грамматика» («Что?» и «Где?») зрительной информации, но и как «Словарь» и «Грамматика» речи.

Эти идеи нашли подтверждение в исследованиях, касающихся функционирования ПФК (Cheng et al. 2022; Kaller et al. 2011; O'Reilly 2010; Romanski et al. 1999; Wilson et al. 1993; Yi et al. 2022).

Исследования активности нейронов ПФК в 90-е гг. XX в. показали, что и зрительная (Wilson et al. 1993), и слуховая (Romanski et al. 1999) информация через вентральный и дорзальный потоки поступает в две пространственно-разнесенные области ПФК: вентролатеральная ПФК обрабатывает информацию об объектах, дорзолатеральная — о пространственных характеристиках стимулов.

Позже, в 2010 г. (O'Reilly 2010) (рис. 5) были выдвинуты представления о системах «Что?» и «Как?» в ПФК, обеспечивающих когнитивные аспекты обработки информации и локализованных, соответственно, в вентролатеральной ПФК (поля Бродманна 12, 44, 45, 47 в области нижней лобной извилины) и дорзолатеральной ПФК (поля Бродманна 8, 9, 46 в области средней лобной извилины) (O'Reilly 2010) (рис. 5).

Представление о системе «Как?» уже предлагалось ранее (Goodale, Milner 1992) в качестве более полного описания процессов, обеспечиваемых функционированием системы «Где?», локализованных в теменной коре. Вопрос рассматривался так: обеспечивает ли теменная

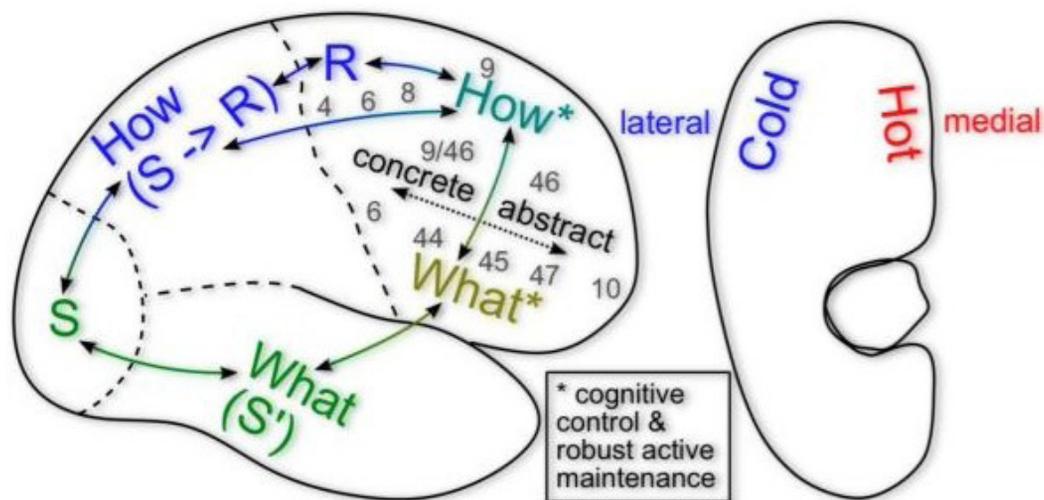


Рис. 5. Системы «Что?» и «Как?» дорзального и вентрального потоков. Дорзальный поток (синий): восприятие для действия в системе «Как?» (How) — перекартирование информации о стимуле S в ответ R. Вентральный поток (зеленый): система «Что?» (What) — перекодирование S в семантическую репрезентацию S'. How* и What* — когнитивные аспекты обработки информации системами «Что?» и «Как?» в дорзо- и вентролатеральной префронтальной коре, соответственно. В латеральной префронтальной коре в каудально-ростральном направлении информация представлена все более абстрактно (concrete — abstract). Латеральная (lateral) поверхность префронтальной коры картирует эмоционально нейтральные когнитивные оценки (Cold), медиальная (medial) поверхность префронтальной коры — эмоционально окрашенные репрезентации (Hot). Серые цифры — поля Бродманна (O'Reilly, 2010).

Fig. 5. The 'what?' and 'how?' systems of the dorsal and ventral streams. Dorsal stream (blue): the 'how?' system involves the re-mapping of stimulus (S) information into response (R). Ventral stream (green): the 'what?' system encodes stimulus (S) into its semantic representation (S'). How* and What* represent cognitive aspects of information processing by the 'what?' and 'how?' systems in the dorso- and ventrolateral prefrontal cortex, respectively. In the lateral prefrontal cortex, from caudal to rostral, information is processed increasingly abstractly. The lateral surface of the prefrontal cortex encodes emotionally neutral cognitive representations (Cold), while the medial surface encodes emotionally colored representations (Hot). The gray numbers are Brodmann areas (O'Reilly, 2010)

кора пространственные описания («Где?») или переводит восприятие в действие («Как?»). Ряд данных свидетельствовал о том, что при поражении системы «Что?» (структур, формирующих вентральный поток обработки информации о форме объектов) невозможно описать форму объекта, но действие с этим объектом может быть организовано с учетом его формы (и, конечно, его положения в пространстве) благодаря активности структур, формирующих дорзальный поток обработки информации, т. е. теменной коры (Goodale, Milner 1992). Поскольку для организации действия необходимо иметь информацию о требуемом положении в пространстве, представление о системе «Как?» и рассматривается как расширение представлений о системе «Где?» (O'Reilly 2010).

Здесь отметим, вероятно, что функционирование системы «Как?» (восприятие для действия, т. е. как может быть организовано действие —

не только где цель, но и как ее достичь) в большей степени обеспечивается нейронными сетями переднетеменной коры (поле Бродманна 5), а системы «Где?» — заднетеменной коры (поле Бродманна 7). Такая точка зрения обусловлена тем, что нейроны заднетеменной коры преимущественно реагируют на зрительные стимулы и на изменение положения глаз в орбитах, а нейроны переднетеменной коры дополнительно учитывают проприоцептивную информацию о положении частей тела, в особенности руки (Rizzo et al. 2017) (рис. 6), что необходимо для организации действия.

С 10-х годов XXI в. проводились исследования роли систем «Что?» и «Где?» («Как?») ПФК в когнитивных аспектах обработки информации, о чем речь пойдет ниже.

Общеизвестно, что в вентролатеральной ПФК левого полушария располагается зона Брока, обеспечивающая управление моторикой речи (поле 44) и распознавание семантики слов

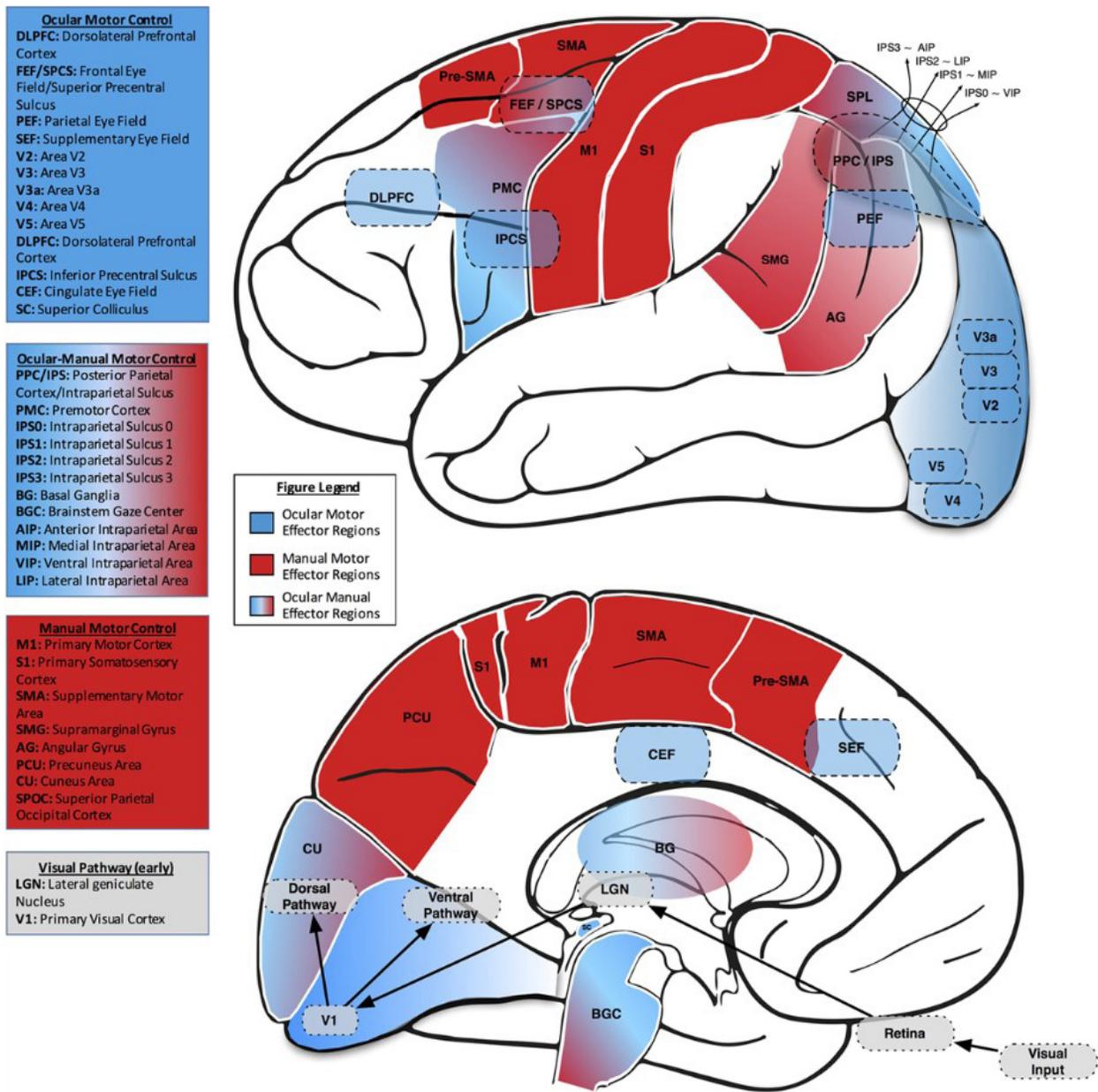


Рис. 6. Представительство в головном мозге областей, содержащих нейроны, обеспечивающие регуляцию движений глаз (синий) и движений руки (красный). Структуры зрительного пути показаны серым (Rizzo et al. 2017)

Fig. 6. Brain regions involved in controlling eye movements (blue) and hand movements (red). Structures of the visual pathway are indicated in gray (Rizzo et al. 2017)

(поле 45). Ее активность увеличивается при внутреннем диалоге (Morin, Michaud 2007) и при когнитивном контроле памяти (Badre, Wagner 2007). Сравнение функций вендролатеральной ПФК правого и левого полушария (Cheng et al. 2022) показало, что левая вендролатеральная ПФК отвечает за лингвистический, особенно семантический процесс генерации и отбора оценок в соответствии с целью регуляции эмоций, в то время как правая играет решающую роль в подавлении неуместных

негативных эмоций и мыслей, генерируемых эффективными сценариями. В этом важную роль играет система вознаграждения и дофаминовые пути (Cheng et al. 2022). Различия систем «Что?» вендролатеральной ПФК правого и левого полушария могут быть связаны с асимметрией содержания дофамина в базальных ганглиях: оно выше в левых, чем в правых (Glick et al. 1982; Van Dyck et al. 2002). Кроме того, показано, что правая вендролатеральная ПФК участвует в распознавании и обработке

информации о гармонической последовательности музыкальных произведений (Cheung et al. 2018).

Роль системы «Как?» префронтальной коры связана с регуляцией сценариев поведения, действий. Показаны отличия активности правой и левой дорзолатеральной ПФК при планировании действий (Kaller et al. 2011). При задаче выстроить в определенном порядке цели в тесте Лондонской башни активность дорзолатеральной ПФК в большей степени зависела от того, требовались ли промежуточные этапы в решении или задачу можно было решить напрямую; активность же левой больше зависела от очевидности/упорядоченности положений целей. Эта зависимость активности левой дорзолатеральной ПФК от упорядоченности, по-видимому, связана с принципами обработки информации в левом полушарии и его специализацией на относительном (векторном) кодировании и вычленении информации о правилах (Боброва и др. 2011).

Важным аспектом функционирования правой дорзолатеральной ПФК является ее роль в анализе маловероятной информации. В ее передней части методом функциональной магнитно-резонансной томографии обнаружена область, активирующаяся в случае решения испытуемыми задач, связанных с так называемыми «слабыми», т. е. редко используемыми представлениями (Yi et al. 2022). Активация этой области положительно коррелировала с выполнением творческих задач, но не зависела от выполнения задач, просто требующих внимания (Yi et al. 2022). Такая роль этой части мозга, по-видимому, отражает роль правого полушария в обучении (Боброва 2007; Боброва и др. 2010, 2011, 2012; Ляховецкий, Боброва 2009; Ляховецкий и др. 2012, 2015; Bagesteiro, Sainburg 2003; Jager, Postma 2003; Halsband, Lange 2006; Serrien et al. 2007). Если сценарий эффективен, но использовался редко, эта область обеспечивает реализацию такого сценария, вытормаживая опасения (Cheng et al. 2022). Это дает возможность формирования нового пути решения проблемы, использования нового поведенческого сценария. Происходит это, по-видимому, путем вытормаживания старых сценариев. Вообще, правая ПФК рассматривается (Aron et al. 2014; Bartoli et al. 2018; Chavan et al. 2015; Hannah et al. 2020) как «тормоз», который «может быть включен в разных режимах (полностью, чтобы полностью подавить реакцию; или частично, чтобы приостановить) и в разных контекстах (внешне, с помощью

остановки или характерных сигналов; или внутренне, с помощью целей)» (Aron et al. 2014).

Вышеописанные сведения о роли передней части правой дорзолатеральной ПФК дополняют сведения об отличиях функций передних и задних отделов ПФК. В 2015 г. было показано (Domenech, Koechlin 2015), что «ядро» ПФК, т. е. ее самая ростральная часть — лобный полюс, а также участки латеральной, вентро- и дорзомедиальной ПФК формируют вероятностные рассуждения высокого порядка для online-оценки того, использовать ли ранее выученные поведенческие наборы или создавать новые для эффективного адаптивного поведения в изменяющемся окружении. Более каудальные области ПФК (премоторная и орбитофронтальная кора) отвечают за выбор действий в стабильных средах.

Более позднее исследование 2019 г. показало, что в «ядре» ПФК «вершина иерархии» находится в срединно-латеральной (а не ростральной) ПФК, что, как пишут авторы, уточняет идею существования параллельных дорзальных и вентральных потоков в ростро-каудальной иерархической организации ПФК (Schumacher et al. 2019).

Итак, эволюционно самая поздняя область — ПФК — обеспечивает оценки того, стоит ли использовать поведенческие стереотипы или создавать новые. Подсистема «Что?» ПФК левого полушария оценивает смыслы текущего состояния, а подсистема «Как?» ПФК определяет характер действия в зависимости от соответствия ситуации определенному правилу, обеспечивая возможность выбора соответствующего стереотипного поведенческого набора. В правом же полушарии подсистемой «Что?» ПФК обеспечивается подавление неуместных негативных эмоций и мыслей, возникающих при использовании сценариев, которые уже показали свою эффективность, а подсистема «Как?» ПФК дает возможность формирования новых поведенческих сценариев, активируясь при решении творческих задач, и определяет характер действия в зависимости от его сложности.

Таким образом, специфика организации эволюционно более позднего отдела мозга — ПФК, выявляет особенности, отражающие характер обработки информации в эволюционно более древних каудальных областях коры головного мозга. Это расширяет концепцию двойной дихотомии мозга, которую, учитывая вышесказанное, можно было бы назвать теперь тройной дихотомией.

Регуляция внимания

Взаимодействия между системами «Что?», «Где?» и «Как?» в разных отделах мозга правого и левого полушария обеспечиваются системой регуляции внимания. В 2002 г. в обзорной статье Корбетта и Шульмана (Corbetta, Shulman 2002) была предложена концепция двух анатомически и функционально различных систем внимания в человеческом мозге (рис. 7). Лобно-теменная — дорзальная система служит для нисходящего контроля (top-down) произвольного внимания к местоположениям или характерным особенностям стимулов. Вентральная лобно-теменная система участвует в обнаружении не привлекавших ранее внимания или неожиданных поведенчески-значимых стимулов и инициировании переключения внимания, она обеспечивает восходящий контроль внимания (bottom-up) и является «автоматическим выключателем» для дорзальной сети, чтобы направить внимание к важным событиям (Corbetta, Shulman 2002; Vossel et al. 2014).

Согласно уже ставшим классическими представлениям, система нисходящего контроля (top-down), или так называемое эндогенное

внимание для ориентации внимания и поддержания активности мозга, возникающей при эндогенных сигналах, связанных с текущими целями, обеспечивается активностью лобных глазодвигательных полей (FEF на рис. 7) и задней теменной коры и/или интрапариетальной борозды (IPS на рис. 7) каждого полушария (Berndt et al. 2019; Zhao et al. 2022). Эти области мозга активны, когда внимание ориентировано в пространстве, они содержат области с ретинотопически организованными картами контралатерального пространства.

Внимание, управляемое внешними стимулами (т. е. экзогенное внимание, bottom-up), активирует вентральную сеть внимания для переориентации зрительно-пространственного внимания, которое в основном вызывает активность мозга в нижней лобной извилине (вентролатеральная ПФК) и височно-теменных соединениях, особенно в правом полушарии (Corbetta, Shulman 2002). Области височно-теменного соединения, по-видимому, состоят из множества субрегионов с различными связями (Mars et al. 2012), что подтверждается широким спектром функций этой зоны мозга.

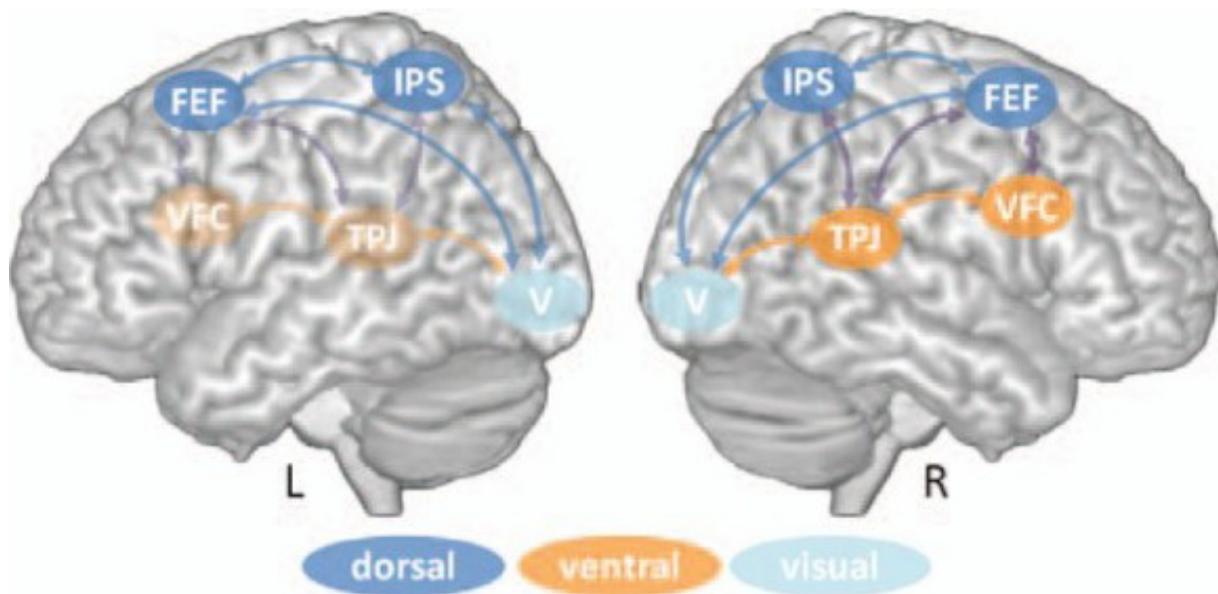


Рис. 7. Схематическая иллюстрация компонентов дорсальной (синей) и вентральной (оранжевой) систем внимания в мозге человека. FEF — лобные глазодвигательные поля; IPS — интра-париетальная борозда; VFC — вентральная лобная кора; TPJ — височно-теменное соединение; V — зрительная кора.

Предполагаемые внутри- и межсетевые связи показаны двунаправленными стрелками. Межполушарные связи между гомологичными областями не показаны (Vossel et al. 2014)

Fig. 7. Schematic representation of the components of the dorsal (blue) and ventral (orange) attention systems in the human brain. FEF — frontal eye fields; IPS — intraparietal sulcus; VFC — ventral frontal cortex; TPJ — temporoparietal junction; V — visual cortex. The presumed intra- and inter-network connections are indicated with bidirectional arrows. Hemispheric connections between homologous regions are not depicted (Vossel et al. 2014)

Более того, предполагается, что вентральный поток в системе регуляции внимания, который локализуется в области височно-теменного соединения (Vossel et al. 2014), латерализован и связан с правым полушарием (Corbetta, Shulman 2002; Corbetta et al. 2008): в правом полушарии более выражены связи области височно-теменного соединения с островком — интегратором сенсорной, в том числе интероцептивной, информации, контролирующим двигательные функции и социальные эмоции, в левом — с нижней лобной извилиной, где локализована зона Брока (Kucyi et al. 2012).

Предполагается, что дорзальная и вентральная сети внимания формируют супрамодальную систему внимания, регулируя процессы в разных сенсорных системах (Macaluso 2010; Macaluso, Driver 2005). Согласно современной авторитетной теории прогнозирующего (предсказательного) кодирования в мозге (Mikulasch et al. 2023), мозг постоянно генерирует и обновляет «ментальную модель» окружающей среды и использует ее для модулирования и прогнозирования входных сигналов от органов чувств, которые затем сравниваются с входными сигналами от этих органов чувств (фактически развитие идей Н. А. Бернштейна о модели «потребного будущего» (Бернштейн 1966) и П. К. Анохина об «акцепторе результатов действия» (Анохин 1980)). Сопоставление описанных в обзоре данных с этой теорией дает основания считать, что создание и обновление

«ментальной модели» окружающей среды осуществляется мозгом по двум потокам — дорзальному и вентральному, которые функционируют по-разному в правом и левом полушарии.

Заключение

Таким образом, современные данные свидетельствуют в пользу представлений о том, что концепция двойной дихотомии, сформулированная В. Д. Глезером в его книге «Зрение и мышление» — это принцип работы мозга, описывающий основные пути обработки информации в коре больших полушарий головного мозга человека. Он проявляется в обработке информации в разных сенсорных системах, в функционировании лобных областей мозга, обеспечивающих принятие решений, реализацию стереотипных и новых сценариев поведения, в системе регуляции внимания.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Литература

- Анохин, П. К. (1980) *Узловые вопросы теории функциональной системы*. М.: Наука, 200 с.
- Бернштейн, Н. А. (1966) *Очерки по физиологии движений и физиологии активности*. М.: Медицина, 349 с.
- Бернштейн, Н. А. (1997) *Биомеханика и физиология движений. Избранные психологические труды*. Воронеж; М.: МОДЭК, Институт практической психологии, 608 с.
- Боброва, Е. В. (2008) Современные представления о корковых механизмах и межполушарной асимметрии контроля позы (Обзор литературы по проблеме). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 58, № 7, с. 12–27.
- Боброва, Е. В., Богачева, И. Н., Ляховецкий, В. А. и др. (2015а) Запоминание последовательностей движений правой и левой руки правшами и левшами. *Физиология человека*, т. 41, № 6, с. 70–77. <https://doi.org/10.7868/S0131164615040050>
- Боброва, Е. В., Богачева, И. Н., Ляховецкий, В. А. и др. (2017) Запоминание последовательностей движений правой или левой руки правшами и левшами: векторное кодирование. *Физиология человека*, т. 43, № 1, с. 18–27. <https://doi.org/10.7868/S0131164617010039>
- Боброва, Е. В., Ляховецкий, В. А., Богачева, И. Н. (2015b) Обучение и заучивание запомненных последовательностей движений правой и левой руки. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 65, № 2, с. 212–221. <https://doi.org/10.7868/S0044467715020045>
- Боброва, Е. В., Ляховецкий, В. А., Борщевская, Е. Р. (2010) Роль правой руки в запоминании пространственной упорядоченности целей при воспроизведении последовательности движений. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 60, № 2, с. 162–165.
- Боброва, Е. В., Ляховецкий, В. А., Борщевская, Е. Р. (2011) Роль «предыстории» в воспроизведении последовательности движений правой или левой руки: кодирование положений, движений, структуры

- элементов последовательности. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 61, № 5, с. 565–572.
- Боброва, Е. В., Ляховецкий, В. А., Скопин, Г. Н. (2012) Обучение воспроизведению последовательностей движений правой и левой руки: кодирование положений и движений. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 62, № 4, с. 422–430.
- Глезер, В. Д. (1985) *Зрение и мышление*. Л.: Наука, 246 с.
- Глезер, В. Д. (1993) *Зрение и мышление*. 2-е изд. СПб.: Наука, 285 с.
- Гурфинкель, В. С., Левик, Ю. С. (1991) Концепция схемы тела и моторный контроль. В кн.: А. В. Чернавский (ред.). *Интеллектуальные процессы и их моделирование. Организация движений*. М.: Наука, с. 59–105.
- Гурфинкель, В. С., Левик, Ю. С. (1999) Мышечная рецепция и обобщенное описание положения тела. *Физиология человека*, т. 25, № 1, с. 87–97.
- Лурия, А. Р. (1973) *Основы нейропсихологии*. М.: Изд-во Московского университета, 375 с.
- Ляховецкий, В. А., Боброва, Е. В. (2009) Воспроизведение запомненной последовательности движений правой и левой руки: позиционное и векторное кодирование. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 59, № 1, с. 45–54.
- Ляховецкий, В. А., Боброва, Е. В., Скопин, Г. Н. (2012) Ошибки перестановок при обучении воспроизведению последовательностей движений правой и левой руки: кодирование положений и движений. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 62, № 6, с. 681–691.
- Ляховецкий, В. А., Карпинская, В. Ю., Боброва, Е. В. (2015) Выявление схемы пространственного кодирования по распределению ошибок памяти человека. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 65, № 4, с. 429–435. <https://doi.org/10.7868/S0044467715040085>
- Минский, М. (1978) Структура для представления зрения. В кн.: П. Уинстона (ред.). *Психология машинного зрения*. М.: Мир, с. 249–338.
- Abu-Akel, A. (2003) A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*, vol. 43, no. 1, pp. 29–40. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00190-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00190-5)
- Alam, T. R. J. G., Arias, C., Jefferies, E. et al. (2024) Ventral and dorsal aspects of the inferior frontal-occipital fasciculus support verbal semantic access and visually-guided behavioural control. *Brain Structure and Function*, vol. 229, no. 1, pp. 207–221. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02729-5>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., Poldrack, R. A. (2014) Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 18, no. 4, pp. 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Badre, D., Wagner, A. D. (2007) Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, vol. 45, no. 13, pp. 2883–2901. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015>
- Bagesteiro, L. B., Sainburg, R. L. (2003) Nondominant arm advantages in load compensation during rapid elbow joint movements. *Journal of Neurophysiology*, vol. 90, no. 3, pp. 1503–1513. <https://doi.org/10.1152/jn.00189.2003>
- Barrett, D., Hall, A. (2006) Response preferences for “what” and “where” in human non-primary auditory cortex. *NeuroImage*, vol. 32, no. 2, pp. 968–977. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.050>
- Bartoli, E., Aron, A. R., Tandon, N. (2018) Topography and timing of activity in right inferior frontal cortex and anterior insula for stopping movement. *Human Brain Mapping*, vol. 39, no. 1, pp. 189–203. <https://doi.org/10.1002/hbm.23835>
- Berlucchi, G., Aglioti, S. (1997) The body in the brain: Neural bases of corporeal awareness. *Trends in Neurosciences*, vol. 20, no. 12, pp. 560–564. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01136-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01136-3)
- Berndt, M., Bäuml, J. G., Menegaux, A. et al. (2019) Impaired structural connectivity between dorsal attention network and pulvinar mediates the impact of premature birth on adult visual–spatial abilities. *Human Brain Mapping*, vol. 40, no. 14, pp. 4058–4071. <https://doi.org/10.1002/hbm.24685>
- Berthoz, A. (1991) Reference frames for the perception and control of movement. In: J. Paillard (ed.). *Brain and Space*. Oxford: Oxford University Press, pp. 81–111.
- Bradshaw, J. L. (2001) Asymmetries in preparation for action. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 5, no. 5, pp. 184–185. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01656-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01656-9)
- Carnahan, H., Elliott, D. (1987) Pedal asymmetry in the reproduction of spatial locations. *Cortex*, vol. 23, no. 1, pp. 157–159. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(87\)80028-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(87)80028-x)
- Chavan, C. F., Mouthon, M., Draganski, B. et al. (2015) Differential patterns of functional and structural plasticity within and between inferior frontal gyri support training-induced improvements in inhibitory control proficiency. *Human Brain Mapping*, vol. 36, no. 7, pp. 2527–2543. <https://doi.org/10.1002/hbm.22789>
- Cheng, S., Qiu, X., Li, S. et al. (2022) Different roles of the left and right ventrolateral prefrontal cortex in cognitive reappraisal: An online transcranial magnetic stimulation study. *Frontiers in Human Neuroscience*, no. 16, article 928077. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.928077>
- Cheung, V. K. M., Meyer, L., Friederici, A. D., Koelsch, S. (2018) The right inferior frontal gyrus processes nested non-local dependencies in music. *Science Reports*, vol. 8, no. 1, article 3822. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22144-9>

- Corballis, M. (1998) Cerebral asymmetry: Motoring on. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 2, no. 4, pp. 152–157. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01156-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01156-5)
- Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G. L. (2008) The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, vol. 58, no. 3, pp. 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., Shulman, G. L. (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neurosciences*, vol. 3, no. 3, pp. 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Critchley, M. (1979) *The Divine Banquet of the Brain and Other Essays*. New York: Raven Press, 267 p.
- Decety, J., Lamm, C. (2007) The role of the right temporoparietal junction in social interaction: How low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist*, vol. 13, no. 6, pp. 580–593. <https://doi.org/10.1177/1073858407304654>
- Domenech, P., Koechlin, E. (2015) Executive control and decision-making in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 101–106 <https://doi.org/10.1016/j.Cobeha.2014.10.007>
- Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M., Kanwisher, N. (2001) A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science*, vol. 293, no. 5539, pp. 2470–2473. <https://doi.org/10.1126/science.1063414>
- Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N. et al. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: An fMRI study of ‘theory of mind’ in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, vol. 38, no. 1, pp. 11–21. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00053-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00053-6)
- Glezer, V. D. (1995) *Vision and mind: Modeling mental functions*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publ., 281 p.
- Glick, S. D., Ross, D. A., Hough, L. B. (1982) Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Research*, vol. 234, no. 1, pp. 53–63. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90472-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90472-3)
- Goodale, M. A., Milner, A. D. (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, no. 15, no. 1, pp. 20–25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- Haaland, K. Y., Prestopnik, J., Knight, R. T., Lee, R. R. (2004) Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. *Brain*, vol. 127, no. 5, pp. 1145–1158. <https://doi.org/10.1093/brain/awh133>
- Halsband, U., Lange, R. K. (2006) Motor learning in man: A review of functional and clinical studies. *Journal of Physiology-Paris*, vol. 99, no. 4-8, pp. 414–424. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.007>
- Hannah, R., Muralidharan, V., Sundby, K. K., Aron, A. R. (2020) Temporally-precise disruption of prefrontal cortex informed by the timing of beta bursts impairs human action-stopping. *NeuroImage*, vol. 222, no. 15, article 117222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117222>
- Head, H., Holmes, G. (1911) Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, vol. 34, no. 2-3, pp. 102–254. <https://doi.org/10.1093/brain/34.2-3.102>
- Hyvarinen, J. (1977) *Parietal cortex*. Berlin: Pergamon Press., 250 p.
- Hyvarinen, J., Shelepin, Y. (1979) Distribution of visual and somatic functions in the parietal associative area 7 of the monkey. *Brain Research*, vol. 169, no. 3, pp. 561–564. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90404-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90404-9)
- Iacoboni, M. (2005) Neural mechanisms of imitation. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 15, no. 6, pp. 632–637. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.010>
- Ivanenko, Y., Gurfinkel, V. S. (2018) Human postural control. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 20, no. 12, pp. 171–180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00171>
- Jager, G., Postma, A. (2003) On the hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial relations: A review of the current evidence. *Neuropsychologia*, vol. 41, no. 4, pp. 504–515. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00086-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00086-6)
- Kaller, C. P., Rahm, B., Spreer, J. et al. (2011) Dissociable contributions of left and right dorsolateral prefrontal cortex in planning. *Cerebral Cortex*, vol. 21, no. 2, pp. 307–317. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq096>
- Keenan, J. P., Wheeler, M. A., Gallup Jr, G. G., Pascual-Leone, A. (2000) Self-recognition and the right prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 4, no. 9, pp. 338–344. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01521-7](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01521-7)
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I. et al. (2012) Hemispheric asymmetry in white matter connectivity of the temporoparietal junction with the insula and prefrontal cortex. *PLoS One*, vol. 7, no. 4, article e35589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035589>
- Macaluso, E. (2010) Orienting of spatial attention and the interplay between the senses. *Cortex*, vol. 46, no. 3, pp. 282–297. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.010>
- Macaluso, E., Driver, J. (2005) Multisensory spatial interactions: A window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neuroscience*, vol. 28, no. 5, pp. 264–271. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.03.008>
- Mars, R. B., Neubert, F., Noonan, M. P. et al. (2012) On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 6, article 189. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- Melzack, R. (1990) Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neurosciences*, vol. 13, no. 3, pp. 88–92. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90179-e](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90179-e)
- Mikulasch, F. A., Rudelt, L., Wibral, M., Piesemann, V. (2023) Where is the error? Hierarchical predictive coding through dendritic error computation. *Trends in Neurosciences*, vol. 46, no. 1, pp. 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.09.007>

- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., Macko, K. A. (1983) Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, vol. 6, pp. 414–417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
- Morgan, M., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G. et al. (1994) Effect of hand and age on abductive and adductive movements: A kinematic analysis. *Brain Cognition*, vol. 25, no. 2, pp. 194–206. <https://doi.org/10.1006/brcg.1994.1030>
- Morin, A., Michaud, J. (2007) Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: Inner speech use during self-related processing. *Brain Research Bulletin*, vol. 74, no. 6, pp. 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.06.013>
- Northoff, G., Bermpohl, F. (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 8, no. 3, pp. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004>
- O'Reilly, R. C. (2010) The What and How of prefrontal cortical organization. *Trends in Neurosciences*, vol. 33, no. 8, pp. 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.05.002>
- Paillard, J. (1991) Motor and representational framing of space. In: J. Paillard (ed.). *Brain and Space*. Oxford: Oxford University Press, pp. 163–182.
- Pérennou, D. A., Leblond, C., Amblard, B. et al. (2000) The polymodal sensory cortex is crucial for controlling lateral postural stability: Evidence from stroke patients. *Brain Research Bulletin*, vol. 53, no. 3, pp. 359–365. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(00\)00360-9](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00360-9)
- Pinker, S. (1994) *The language instinct: How the mind creates language*. New York: William Morrow and Company Publ., 483 p.
- Reed, C. L., Klatzky, R. L., Halgren, E. (2005) What vs. where in touch: An fMRI study. *NeuroImage*, vol. 25, no. 3, pp. 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.044>
- Ries, S. K., Piai, V., Perry, D. et al. (2019) Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: An awake language mapping study. *Brain and Language*, vol. 191, pp. 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.01.001>
- Rizzo, J., Hosseini, M., Wong, E. A. et al. (2017) The intersection between ocular and manual motor control: Eye-hand coordination in acquired brain injury. *Frontiers in Neurology*, vol. 8, no. 1, article 227. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00227>
- Rolls, E., Feng, J., Zhang, R. (2024) Selective activations and functional connectivities to the sight of faces, scenes, body parts and tools in visual and non-visual cortical regions leading to the human hippocampus. *Brain Structure and Function*, vol. 229, no. 6, pp. 1471–1493. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02811-6>
- Romanski, L. M., Tian, B., Fritz, J. et al. (1999) Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, vol. 2, no. 12, pp. 1131–1136. <https://doi.org/10.1038/16056>
- Rosenbaum, D. (2010) *Human Motor Control*. Amsterdam: Elsevier Publ., 528 p.
- Sainburg, R. L., Duff, S. V. (2006) Does motor lateralization have implications for stroke rehabilitation? *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 43, no. 3, pp. 311–322. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.01.0013>
- Samson, D., Apperly, I., Chiavarino, C., Humphreys, G. H. (2004) Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience*, vol. 7, no. 5, pp. 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn1223>
- Saxe, R., Kanwisher, N. (2003) People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage*, vol. 19, no. 4, pp. 1835–1842. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00230-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00230-1)
- Schaefer, S. Y., Haaland, K. Y., Sainburg, R. L. (2009) Hemispheric specialization and functional impact of ipsilesional deficits in movement coordination and accuracy. *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 13, pp. 2953–2966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.025>
- Schumacher, F. K., Schumacher, L. V., Schelter, B. O., Kaller, C. P. (2019) Functionally dissociating ventro-dorsal components within the rostro-caudal hierarchical organization of the human prefrontal cortex. *Neuroimage*, vol. 185, pp. 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.048>
- Serrien, D. J., Ivry, R. B., Swinnen, S. P. (2007) Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nature Reviews Neurosciences*, vol. 7, pp. 160–166. <https://doi.org/10.1038/nrn1849>
- Sheth, B. R., Young, R. (2016) Two visual pathways in primates based on sampling in space: exploitation and exploration of visual information. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 10, article 37. <https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00037>
- Vallar, G., Lobel, E., Galati, G. et al. (1999) A fronto-parietal system for computing the egocentric spatial frame of reference in humans. *Experimental Brain Research*, vol. 124, no. 3, pp. 281–286. <https://doi.org/10.1007/s002210050624>
- Van Dyck, C. H., Seibyl, J. P., Malison, R. T. et al. (2002) Age-related decline in dopamine transporters: Analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 10, pp. 36–43.
- Vossel, S., Geng, J. J., Fink, G. R. (2014) Dorsal and ventral attention systems: Distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*, vol. 20, no. 2, pp. 150–159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>
- Wilson, F. A., O'Scalaidhe, S. P., Goldman-Rakic, P. S. (1993) Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, vol. 260, pp. 1955–1958. <https://doi.org/10.1126/science.8316836>
- Yi, K., Heo, J., Hong, J., Kim, C. (2022) The role of the right prefrontal cortex in the retrieval of weak representations. *Science Reports*, vol. 12, no. 1, article 4537. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08493-6>

Zhao, J., Wang, J., Huang, C., Liang, P. (2022) Involvement of the dorsal and ventral attention networks in visual attention span. *Human Brain Mapping*, vol. 43, no. 6, pp. 1941–1954. <https://doi.org/10.1002/hbm.25765>

References

- Abu-Akel, A. (2003) A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*, vol. 43, no. 1, pp. 29–40. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00190-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00190-5) (In English)
- Alam, T. R. J. G., Arias, C., Jefferies, E. et al. (2024) Ventral and dorsal aspects of the inferior frontal-occipital fasciculus support verbal semantic access and visually-guided behavioural control. *Brain Structure & Function*, vol. 229, no. 1, pp. 207–221. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02729-5> (In English)
- Anokhin, P. K. (1980) *Uzlovyye voprosy teorii funktsional'noy systemy [Nodal issues of the theory of a functional system]*. Moscow: Nauka Publ., 200 p. (In Russian)
- Apperly, D., Humphreys, C. (2004) Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience*, vol. 7, no. 5, pp. 499–500. <https://dx.doi.org/10.1038/nn1223> (In English)
- Aron, A. R., Robbins, T. W., Poldrack, R. A. (2014) Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 18, no. 4, pp. 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003> (In English)
- Badre, D., Wagner, A. D. (2007) Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, vol. 45, no. 13, pp. 2883–2901. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015> (In English)
- Bagesteiro, L. B., Sainburg, R. L. (2003) Nondominant arm advantages in load compensation during rapid elbow joint movements. *Journal of Neurophysiology*, vol. 90, no. 3, pp. 1503–1513. <https://doi.org/10.1152/jn.00189.2003> (In English)
- Barrett, D., Hall, A. (2006) Response preferences for “what” and “where” in human non-primary auditory cortex. *NeuroImage*, vol. 32, no. 2, pp. 968–977. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.050> (In English)
- Bartoli, E., Aron, A. R., Tandon, N. (2018) Topography and timing of activity in right inferior frontal cortex and anterior insula for stopping movement. *Human Brain Mapping*, vol. 39, no. 1, pp. 189–203. <https://doi.org/10.1002/hbm.23835> (In English)
- Berlucchi, G., Aglioti, S. (1997) The body in the brain: Neural bases of corporeal awareness. *Trends in Neurosciences*, vol. 20, no. 12, pp. 560–564. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01136-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01136-3) (In English)
- Berndt, M., Bäuml, J. G., Menegaux, A. et al. (2019) Impaired structural connectivity between dorsal attention network and pulvinar mediates the impact of premature birth on adult visual–spatial abilities. *Human Brain Mapping*, vol. 40, no. 14, pp. 4058–4071. <https://doi.org/10.1002/hbm.24685> (In English)
- Bernstein, N. A. (1966) *Ocherki po fiziologii dvizheniy i fiziologii aktivnosti [Essays on the physiology of movements and the physiology of activity]*. Moscow: Medicine Publ., 349 p. (In Russian)
- Bernstein, N. A. (1997) *Biomekhanika i fiziologiya dvizheniy. Izbrannye psikhologicheskie trudy [Biomechanics and physiology of movements. Selected psychological works]*. Voronezh; Moscow: MODEK Publ., Institute of Practical Psychology Publ., 608 p. (In Russian)
- Berthoz, A. (1991) Reference frames for the perception and control of movement. In: J. Paillard (ed.). *Brain and Space*. Oxford: Oxford University Press, pp. 81–111. (In English)
- Bobrova, E. V. (2008) Sovremennyye predstavleniya o korkovykh mekhanizmax i mezhpolutsharnoy asimmetrii kontrolya pozy (Obzor literatury po probleme) [Cortical control of posture and brain asymmetry: A review]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 58, no. 6, pp. 12–27. (In Russian)
- Bobrova, E. V., Bogacheva, I. N., Lyakhovetskii, V. A. (2015a) Zapominanie posledovatel'nostej dvizhenij pravoy i levoj ruki pravshami i levshami [Memorization of sequences of movements of the right or the left hand by right- and left-handers]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 41, no. 6, pp. 70–77. <https://doi.org/10.7868/S0131164615040050> (In Russian)
- Bobrova, E. V., Bogacheva, I. N., Lyakhovetskii, V. A. et al. (2017) Zapominanie posledovatel'nostej dvizhenij pravoy i levoj ruki pravshami i levshami: vektornoe kodirovanie [Memorization of sequences of right and left hand movements in right- and left-handers: Vector coding]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 43, no. 1, pp. 18–27. <https://doi.org/10.7868/S0131164617010039> (In Russian)
- Bobrova, E. V., Lyakhovetskii V. A., Bogacheva, I. N. (2015b) Obuchenie i zauchivanie zapomnennykh posledovatel'nostej dvizhenij pravoy i levoj ruki [Learning and repetitive reproduction of memorized sequences by the right and the left hand]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 65, no. 2, pp. 212–221. <https://doi.org/10.7868/S0044467715020045> (In Russian)
- Bobrova, E. V., Lyakhovetsky, V. A., Borshchevskaya, E. R. (2010) Rol' pravoy ruki v zapominanii prostranstvennoy uporyadochennosti tsey pri vosproizvedenii posledovatel'nosti dvizhenij [Storing of spatial order of targets during reproduction of movement sequence: The role of the right hand]. *Zhurnal vyshey nervnoy deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 60, no. 2, pp. 162–165. (In Russian)

- Bobrova, E. V., Lyakhovetsky, V. A., Borshchevskaya, E. R. (2011) Rol' "predistorii" v vosproizvedenii posledovatel'nosti dvizhenij pravoy i levoj ruki: kodirovanie polozhenij, dvizhenij, struktury elementov posledovatel'nosti [Influence of "prehistory" of sequential movements of the right and the left hand of reproduction: Coding of positions, movements, sequence structure]. *Zhurnal vyshey nervnoy deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 61, no. 5, pp. 565–572. (In Russian)
- Bobrova, E. V., Lyakhovetsky, V. A., Skopin, G. N. (2012) Obuchenie vosproizvedeniyu posledovatel'nostey dvizhenij pravoy i levoj ruki: kodirovanie polozheniy i dvizheniy [Learning of reproduction of random sequences by the right and the left hand movements: Coding of positions or movements]. *Zhurnal vyshey nervnoy deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 62, no. 4, pp. 422–430. (In Russian)
- Carnahan, H., Elliott, D. (1987) Pedal asymmetry in the reproduction of spatial locations. *Cortex*, vol. 23, no. 1, pp. 157–159. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(87\)80028-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(87)80028-x) (In English)
- Chavan, C., Mouthon, M., Draganski, B. et al. (2015) Differential patterns of functional and structural plasticity within and between inferior frontal gyri support training-induced improvements in inhibitory control proficiency. *Human Brain Mapping*, vol. 36, no. 7, pp. 2527–2543. <https://doi.org/10.1002/hbm.22789> (In English)
- Cheng, S., Qiu, X., Li, S. et al. (2022) Different roles of the left and right ventrolateral prefrontal cortex in cognitive reappraisal: An online transcranial magnetic stimulation study. *Frontiers in Human Neuroscience*, no. 16, article 928077. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.928077> (In English)
- Cheung, V. K. M., Meyer, L., Friederici, A. D., Koelsh, S. (2018) The right inferior frontal gyrus processes nested non-local dependencies in music. *Science Reports*, vol. 8, no. 1, article 3822. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22144-9> (In English)
- Corballis, M. (1998) Cerebral asymmetry: Motoring on. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 2, no. 4, pp. 152–157. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01156-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01156-5) (In English)
- Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G. L. (2008) The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, vol. 58, no. 3, pp. 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017> (In English)
- Corbetta, M., Shulman, G. L. (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neurosciences*, vol. 3, no. 3, pp. 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755> (In English)
- Critchley, M. (1979) *The Divine Banquet of the Brain and Other Essays*. New York: Raven Press, 267 p. (In English)
- Decety, J., Lamm, C. (2007) The role of the right temporoparietal junction in social interaction: How low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The Neuroscientist*, vol. 13, no. 6, pp. 580–593. <https://doi.org/10.1177/1073858407304654> (In English)
- Domenech, P., Koechlin, E. (2015) Executive control and decision-making in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 101–106/ <https://doi.org/10.1016/j.Cobeha.2014.10.007> (In English)
- Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M., Kanwisher, N. (2001) A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science*, vol. 293, no. 5539, pp. 2470–2473. <https://doi.org/10.1126/science.1063414> (In English)
- Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N. et al. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: An fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, vol. 38, no. 1, pp. 11–21. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00053-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00053-6) (In English)
- Glezer, V. D. (1985) *Zrenie i myshlenie [Vision and thinking]*. Leningrad: Nauka Publ., 246 p. (In Russian)
- Glezer, V. D. (1993) *Zrenie i myshlenie [Vision and thinking]*. 2nd ed. Saint-Petersburg: Nauka Publ., 285 p. (In Russian)
- Glezer, V. D. (1995) *Vision and mind: Modeling mental functions*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publ., 281 p. (In English)
- Glick, S. D., Ross, D. A., Hough, L. B. (1982) Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Research*, vol. 234, pp. 53–63. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90472-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90472-3) (In English)
- Goodale, M. A., Milner, A. D. (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, no. 15, pp. 20–25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8) (In English)
- Gurfinkel, V. S., Levik, Yu. S. (1991) Kontseptsiya skhemy tela i motornij kontrol' [The concept of body schema and motor control]. In: A. V. Chernavsky (ed.). *Intellektual'nye protsessy i ikh modelirovanie. Organizatsiya dvizhenij [Intellectual processes and their modeling. The organization of movements]*. Moscow: Nauka Publ., pp. 59–105. (In Russian)
- Gurfinkel, V. S., Levik, Yu. S. (1999) Myshechnaya retseptsiya i obobschennoe opisanie polozheniya tela [Muscle reception and generalized description of body position]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 25, no. 1, pp. 87–97. (In Russian)
- Haaland, K. Y., Prestopnik, J. L., Knight, R. T., Lee, R. R. (2004) Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. *Brain*, vol. 127, no. 5, pp. 1145–1158. <https://doi.org/10.1093/brain/awh133> (In English)

- Halsband, U., Lange, R. K. (2006) Motor learning in man: A review of functional and clinical studies. *Journal of Physiology-Paris*, vol. 99, no. 4-8, pp. 414–424. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.007> (In English)
- Hannah, R., Muralidharan, V., Sundby, K. K., Aron, A. R. (2020) Temporally-precise disruption of prefrontal cortex informed by the timing of beta bursts impairs human action-stopping. *NeuroImage*, vol. 222, no. 15, article 117222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117222> (In English)
- Head, H., Holmes, G. (1911) Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, vol. 34, no. 2-3, pp. 102–254. <https://doi.org/10.1093/brain/34.2-3.102> (In English)
- Hyvarinen, J. (1977) *Parietal cortex*. Berlin: Pergamon Press., 250 p. (In English)
- Hyvarinen, J., Shelepin, Y. (1979) Distribution of visual and somatic functions in the parietal associative area 7 of the monkey. *Brain Research*, vol. 169, no. 3, pp. 561–564. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90404-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90404-9) (In English)
- Iacoboni, M. (2005) Neural mechanisms of imitation. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 15, no. 6, pp. 632–637. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.010> (In English)
- Ivanenko, Y., Gurfinkel, V. S. (2018) Human postural control. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 20, no. 12, pp. 171–180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00171> (In English)
- Jager, G., Postma, A. (2003) On the hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial relations: A review of the current evidence. *Neuropsychologia*, vol. 41, pp. 504–515. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00086-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00086-6) (In English)
- Kaller, C. P., Rahm, B., Spreer, J. et al. (2011) Dissociable contributions of left and right dorsolateral prefrontal cortex in planning. *Cerebral Cortex*, vol. 21, no. 2, pp. 307–317. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq096> (In English)
- Keenan, J. P., Wheeler, M. A., Gallup Jr, G. G., Pascual-Leone, A. (2000) Self-recognition and the right prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 4, no. 9, pp. 338–344. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01521-7](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01521-7) (In English)
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I. et al. (2012) Hemispheric asymmetry in white matter connectivity of the temporoparietal junction with the insula and prefrontal cortex. *PLoS One*, vol. 7, no. 4, article e35589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035589> (In English)
- Luria, A. R. (1973) *Osnovy nejrpsikhologii [Fundamentals of neuropsychology]*. Moscow: Moscow University Publ., 375 p. (In Russian)
- Lyakhovetskii, V. A., Bobrova, E. V. (2009) Vosproizvedenie zapomnennoi posledovatel'nosti dvizhenij pravoj i levoj ruki: pozitsionnoe i vektornoe kodirovanie [Sequence acquisition by the right and the left hands: Positional and vector coding]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 59, no. 1, pp. 45–54. (In Russian)
- Lyakhovetskii, V. A., Bobrova, E. V., Skopin, G. N. (2012) Oshibki perestанovok pri obuchenii vosproizvedeniyu posledovatel'nostej dvizhenij pravoj i levoj ruki: kodirovanie polozhenij i dvizhenij [Transposition errors during learning to reproduce a sequence by the right- and the left-hand movements: Simulation of positional and movement coding]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 62, no. 6, pp. 681–691. (In Russian)
- Lyakhovetsky, V. A., Karpinskaya, V. Yu., Bobrova, E. V. (2015) Vyyavlenie skhemy prostranstvennogo kodirovaniya po raspredeleniyu oshibok pamyati cheloveka [Identification of the spatial coding scheme for the distribution of human memory]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deyatelnosti im. I. P. Pavlova*, vol. 65, no. 4, pp. 429–435. <https://doi.org/10.7868/S0044467715040085> (In Russian)
- Macaluso, E. (2010) Orienting of spatial attention and the interplay between the senses. *Cortex*, vol. 46, no 3, pp. 282–297. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.010> (In English)
- Macaluso, E., Driver, J. (2005) Multisensory spatial interactions: A window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neuroscience*, vol. 28, no. 5, pp. 264–271. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.03.008> (In English)
- Mars, R. B., Neubert, F., Noonan, M. P. et al. (2012) On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 6, article 189. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189> (In English)
- Melzack, R. (1990) Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neurosciences*, vol. 13, no. 3, pp. 88–92. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90179-e](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90179-e) (In English)
- Mikulasch, F. A., Rudelt, L., Wibral, M., Priesemann, V. (2023) Where is the error? Hierarchical predictive coding through dendritic error computation. *Trends in Neurosciences*, vol. 46, no. 1, pp. 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.09.007> (In English)
- Minskiy, M. (1978) Struktura dlya predstavleniya zreniya. [Structure to represent vision]. In: P. Winston (ed.). *Psikhologiya mashinnogo zreniya [Machine vision psychology]*. Moscow: Mir Publ., pp. 249–338. (In Russian)
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., Macko, K. A. (1983) Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, vol. 6, pp. 414–417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X) (In English)

- Morgan, M., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G. et al. (1994) Effect of hand and age on abductive and adductive movements: a kinematic analysis. *Brain Cognition*, vol. 25, no. 2, pp. 194–206. <https://doi.org/10.1006/brcg.1994.1030> (In English)
- Morin, A., Michaud, J. (2007) Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: Inner speech use during self-related processing. *Brain Research Bulletin*, vol. 74, no. 6, pp. 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.06.013> (In English)
- Northoff, G., Bermpohl, F. (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 8, no. 3, pp. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004> (In English)
- O'Reilly, R. C. (2010) The What and How of prefrontal cortical organization. *Trends in Neurosciences*, vol. 33, no. 8, pp. 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.05.002> (In English)
- Paillard, J. (1991) Motor and representational framing of space. In: J. Paillard (ed.). *Brain and Space*. Oxford: Oxford University Press, pp. 163–182. (In English)
- Pérennou, D. A., Leblond, C., Amblard, B. et al. (2000) The polymodal sensory cortex is crucial for controlling lateral postural stability: Evidence from stroke patients. *Brain Research Bulletin*, vol. 53, no. 3, pp. 359–365. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(00\)00360-9](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00360-9) (In English)
- Pinker, S. (1994) *The language instinct: How the mind creates language*. New York: William Morrow and Company Publ., 483 p. (In English)
- Reed, C., Klatzky, R., Halgren, E. (2005) What vs. where in touch: An fMRI study. *NeuroImage*, vol. 25, no. 3, pp. 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.044> (In English)
- Ries, S. K., Piai, V., Perry, D., et al. (2019) Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: An awake language mapping study. *Brain and Language*, vol. 191, pp. 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.01.001> (In English)
- Rizzo, J., Hosseini, M., Wong, E. A. et al. (2017) The intersection between ocular and manual motor control: Eye-hand coordination in acquired brain injury. *Frontiers in Neurology*, vol. 8, no. 1, article 227. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00227> (In English)
- Rolls, E. T., Feng, J., Zhang, R. (2024) Selective activations and functional connectivities to the sight of faces, scenes, body parts and tools in visual and non-visual cortical regions leading to the human hippocampus. *Brain Structure and Function*, vol. 229, no. 6, pp. 1471–1493. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02811-6> (In English)
- Romanski, L. M., Tian, B., Fritz, J. et al. (1999) Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, vol. 2, no. 12, pp. 1131–1136. <https://doi.org/10.1038/1605> (In English)
- Rosenbaum, D. (2010) *Human Motor Control*. Amsterdam: Elsevier Publ., 528 p. (In English)
- Sainburg, R. L., Duff, S. V. (2006) Does motor lateralization have implications for stroke rehabilitation? *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 43, no. 3, pp. 311–322. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.01.0013> (In English)
- Samson, D., Apperly, I., Chiavarino, C., Humphreys, G. W. (2004) Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience*, vol. 7, no. 5, pp. 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn1223> (In English)
- Saxe, R., Kanwisher, N. (2003) People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage*, vol. 19, no. 4, pp. 1835–1842. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00230-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00230-1) (In English)
- Schaefer, S. Y., Haaland, K. Y., Sainburg, R. L. (2009) Hemispheric specialization and functional impact of ipsilesional deficits in movement coordination and accuracy. *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 13, pp. 2953–2966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.025> (In English)
- Schumacher, F. K., Schumacher, L. V., Schelter, B. O., Kaller, C. P. (2019) Functionally dissociating ventro-dorsal components within the rostro-caudal hierarchical organization of the human prefrontal cortex. *Neuroimage*, vol. 185, pp. 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.048> (In English)
- Serrien, D. J., Ivry, R. B., Swinnen, S. P. (2007) Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nature Reviews Neurosciences*, vol. 7, pp. 160–166. <https://doi.org/10.1038/nrn1849> (In English)
- Sheth, B. R., Young, R. (2016) Two visual pathways in primates based on sampling in space: exploitation and exploration of visual information. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 10, article 37. <https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00037> (In English)
- Vallar, G., Lobel, E., Galati, G. et al. (1999) A fronto-parietal system for computing the egocentric spatial frame of reference in humans. *Experimental Brain Research*, vol. 124, no. 3, pp. 281–286. <https://doi.org/10.1007/s002210050624> (In English)
- Van Dyck, C. H., Seibyl, J. P., Malison, R. T. et al. (2002) Age-related decline in dopamine transporters: Analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 10, pp. 36–43. (In English)

- Vossel, S., Geng, J. J., Fink, G. R. (2014) Dorsal and ventral attention systems: Distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*, vol. 20, no. 2, pp. 150–159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269> (In English)
- Wilson, F. A., O'Scalaidhe, S. P., Goldman-Rakic, P. S. (1993) Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, vol. 260, pp. 1955–1958. <https://doi.org/10.1126/science.8316836> (In English)
- Yi, K., Heo, J., Hong, J., Kim, C. (2022) The role of the right prefrontal cortex in the retrieval of weak representations. *Science Reports*, vol. 12, no. 1, article 4537. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08493-6> (In English)
- Zhao, J, Wang, J, Huang, C., Liang, P. (2022) Involvement of the dorsal and ventral attention networks in visual attention span. *Human Brain Mapping*, vol. 43, no. 6, pp. 1941–1954. <https://doi.org/10.1002/hbm.25765> (In English)



УДК 591.3 + 591.481 + 597.5

EDN VGNLTO

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-130-143>

Конститутивный и репаративный нейрогенез: роль глии в регенерации и развитии мозга позвоночных

И. А. Капустянов^{✉1}, Е. В. Пущина¹, Д. К. Обухов², Г. Г. Ключа¹

¹ Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН,
690041, Россия, г. Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17

² Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Сведения об авторах

Илья Александрович Капустянов, SPIN-код: [1395-1537](#), Scopus AuthorID: [57214671936](#), ResearcherID: [GZM-4062-2022](#), ORCID: [0000-0002-8285-897X](#), ilyaak9772@gmail.com

Евгения Владиславовна Пущина, SPIN-код: [1618-1764](#), Scopus AuthorID: [6506513739](#), ORCID: [0000-0003-0388-3147](#), puschina@mail.ru

Дмитрий Константинович Обухов, SPIN-код: [2676-9890](#), ResearcherID: [M-9089-2013](#), Scopus AuthorID: [6602112801](#), ORCID: [0000-0001-7233-0752](#), dkobukhov@yandex.ru

Глеб Геннадьевич Ключа, SPIN-код: [6969-8197](#), gleb.klyuka@bk.ru

Для цитирования: Капустянов, И. А., Пущина, Е. В., Обухов, Д. К., Ключа, Г. Г. (2024) Конститутивный и репаративный нейрогенез: роль глии в регенерации и развитии мозга позвоночных. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 130–143. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-130-143> EDN VGNLTO

Получена 7 февраля 2024; прошла рецензирование 14 мая 2024; принята 2 июля 2024.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Госбюджета ННЦМБ ДВО РАН по теме «Нейробиология морских организмов и биомедицинские технологии» № 121082600034-5.

Права: © И. А. Капустянов, Е. В. Пущина, Д. К. Обухов, Г. Г. Ключа (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. В обзорной статье представлены данные о конститутивном нейрогенезе в мозге позвоночных животных. Обсуждается участие нейроэпителиальных стволовых клеток и радиальной глии в пре- и постнатальном нейрогенезе ЦНС, а также вклад радиальной глии в эмбриональный и взрослый нейрогенез. Особое внимание в обзоре уделяется анализу особенностей нейрогенеза у низших позвоночных животных (рыб) как перспективной модели для исследования этих процессов. На нескольких видах тихоокеанских лососей изучено влияние процесса фетализации на конститутивный и посттравматический нейрогенез у взрослых животных. Выявленная значительная глиальная пластичность, возникающая в ответ на механическую травму головного мозга у *Danio rerio L.*, указывает, что жесткая регуляция баланса покоя и пролиферации является определяющим фактором регенеративной активности и способствует поддержанию эффективных пулов стволовых клеток, готовых реагировать на потерю нейронов. Обсуждаются современные аспекты проблемы, связанные с гетерогенностью пулов нейральных стволовых клеток и радиальной глии.

Ключевые слова: пролиферация, регенерация, нейрогенез, глиогенез, нейральные стволовые клетки

Constitutive and reparative neurogenesis: The role of glia in brain regeneration and development in vertebrates

I. A. Kapustyanov^{✉1}, E. V. Pushchina¹, D. K. Obukhov², G. G. Klyuka¹

¹ Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 17 Palchevskogo Str., Vladivostok 690041, Russia

² St-Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., St-Petersburg 199034, Russia

Authors

Ilya A. Kapustyanov, SPIN: 1395-1537, Scopus AuthorID: 57214671936, ResearcherID: GZM-4062-2022, ORCID: 0000-0002-8285-897X, ilyaak9772@gmail.com

Evgeniya V. Pushchina, SPIN: 1618-1764, Scopus AuthorID: 6506513739, ORCID: 0000-0003-0388-3147, puschina@mail.ru

Dmitriy K. Obukhov, SPIN: 2676-9890, ResearcherID: M-9089-2013, Scopus AuthorID: 6602112801, ORCID: 0000-0001-7233-0752, dkobukhov@yandex.ru

Gleb G. Klyuka, SPIN: 6969-8197, gleb.klyuka@bk.ru

For citation: Kapustyanov, I. A., Pushchina, E. V., Obukhov, D. K., Klyuka, G. G. (2024) Constitutive and reparative neurogenesis: The role of glia in brain regeneration and development in vertebrates. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 130–143. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-130-143> EDN VGNLTO

Received 7 February 2024; reviewed 14 May 2024; accepted 2 July 2024.

Funding: The work was carried out with the financial support of the State Budget of the National Scientific Center for Medical Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences on the topic “Neurobiology of marine organisms and biomedical technologies” No. 121082600034-5.

Copyright: © I. A. Kapustyanov, E. V. Pushchina, D. K. Obukhov, G. G. Klyuka (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The review article explores the role of constitutive neurogenesis in the brains of vertebrates, with a special focus on fish as a model organism for studying neurogenesis. In particular, the article discusses the involvement of neuroepithelial stem cells and radial glia in both pre- and postnatal neurogenesis of the central nervous system, alongside the contribution of radial glia to embryonic and adult neurogenesis. Special emphasis is placed on the characteristics of neurogenesis in lower vertebrates, particularly fish, as a promising model for understanding these processes. Using several species of Pacific salmon as subjects, the review also investigates how fetalization influences constitutive and post-traumatic neurogenesis in adult animals. Notably, significant glial plasticity observed in response to mechanical brain injury in *Danio rerio* L. highlights the importance of tightly regulated balance between quiescence and proliferation in determining regenerative potential. This balance is crucial for maintaining stem cell pools that are responsive to neuronal loss. The article also discusses contemporary findings on the heterogeneity of neural stem cell and radial glia populations. In conclusion, the article presents recent insights into the involvement of glia in neural network functioning and the modulation of behavioral activity.

Keywords: proliferation, regeneration, neurogenesis, gliogenesis, neural stem cells

Введение

Нейроэпителиальные клетки (НЭК) млекопитающих — первые нейрогенные клетки в развивающейся нервной системе. По мере формирования желудочков мозга НЭК дифференцируются в клетки радиальной глии (РГК), которые представляют гетерогенную популяцию, часть которой поддерживает миграцию новорожденных нейронов (Diotel et al. 2020; Tsekhmistrenko et al. 2019).

Исследования показали, что РГК дают начало олигодендроцитам и эпендимальным клеткам, а также могут проявлять себя как нейральные стволовые клетки-предшественники (НСКП) и генерировать почти все нейроны головного

мозга (Malatesta et al. 2003; Noctor et al. 2002; Rowitch, Kriegstein 2010). У мышей в конце эмбрионального периода часть популяции РГК трансформируется в астроциты (Ventura, Goldman 2007). Большинство этих клеток не являются нейрогенными. Однако астроцитоподобные РГК, обнаруженные в субвентрикулярной зоне боковых желудочков (СВЗ) и субгранулярной зоне гиппокампа (СГЗ), сохраняют способность к нейрогенезу у взрослых животных (Dennis et al. 2016; Fares et al. 2019).

В отличие от мозга млекопитающих РГК и НЭК широко распространены в мозге рыб и сохраняют свои нейрогенные свойства у взрослых особей (Kaslin et al. 2017; Labush et al. 2020; Lindsey et al. 2018). Присутствие этих многочисленных

НСКП по всему мозгу поддерживает интенсивную нейрогенную активность в течение всей жизни (Edelmann et al. 2013). Это отражается и на способности к нейрональной регенерации ЦНС, высокой у рыб (Diotel et al. 2020; März et al. 2010; Pushchina et al. 2020a) и весьма ограниченной у млекопитающих. Эти особенности подчеркивают перспективу использования рыб как альтернативной модели для лучшего понимания процессов конститутивного и репаративного нейрогенеза в мозге позвоночных.

Костистая рыба *Danio rerio* L. является общеизвестной экспериментальной моделью для изучения пролиферативных процессов в мозге и нейродегенеративных заболеваний, поскольку ее нервная система обладает высоким нейрогенным и регенеративным потенциалами (Puyn et al. 2023). В связи с этим важно рассмотреть клеточные и молекулярные аспекты нейрогенного потенциала РГК в ЦНС *Danio rerio* по сравнению с нейрогенными потенциалами РГК и астроцитов в ЦНС млекопитающих.

Особенности нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных. Роль РГК в эмбриональном и взрослом нейрогенезе

Во время развития ЦНС позвоночных часть НЭК дифференцируется по мере развития желудочков в глию (Pasary et al. 2012). Самая ран-

няя форма глии — РГК, расположенные в субвентрикулярном слое стенки нервной трубки. РГК имеют отростки, которые простираются от поверхности желудочка до наружной поверхности нервной трубки (рис. 1) и часто соседствуют с кровеносными сосудами (Mack et al. 2021).

РГК действуют как потомки НСКП, дающих начало нейронам и серии промежуточных предшественников, а также как каркасные клетки, по отросткам которых мигрируют формирующиеся нейробласты и глиобласты (рис. 1). В результате формируются первичные кортикальные слои (Hansen et al. 2010; Lui et al. 2011; Sild, Ruthazer 2011). Следовательно, нарушение функций РГК приводит к нарушениям развития ЦНС, что свидетельствует о первостепенном значении этих нейрогенных клеток для развития мозга.

В позднем эмбриональном и раннем постнатальном периодах млекопитающих РГК отделяются от желудочковой области и втягивают свои отростки, образуя популяцию астроцитов (рис. 1). При этом у млекопитающих к моменту рождения нейрогенная способность РГК снижается (Kriegstein, Alvarez-Buylla 2009; Raponi et al. 2007).

На постнатальных стадиях у млекопитающих большая часть формирующейся астроглии не участвует в образовании новых нейронов, хотя взрослые астроциты могут делиться и заселяют

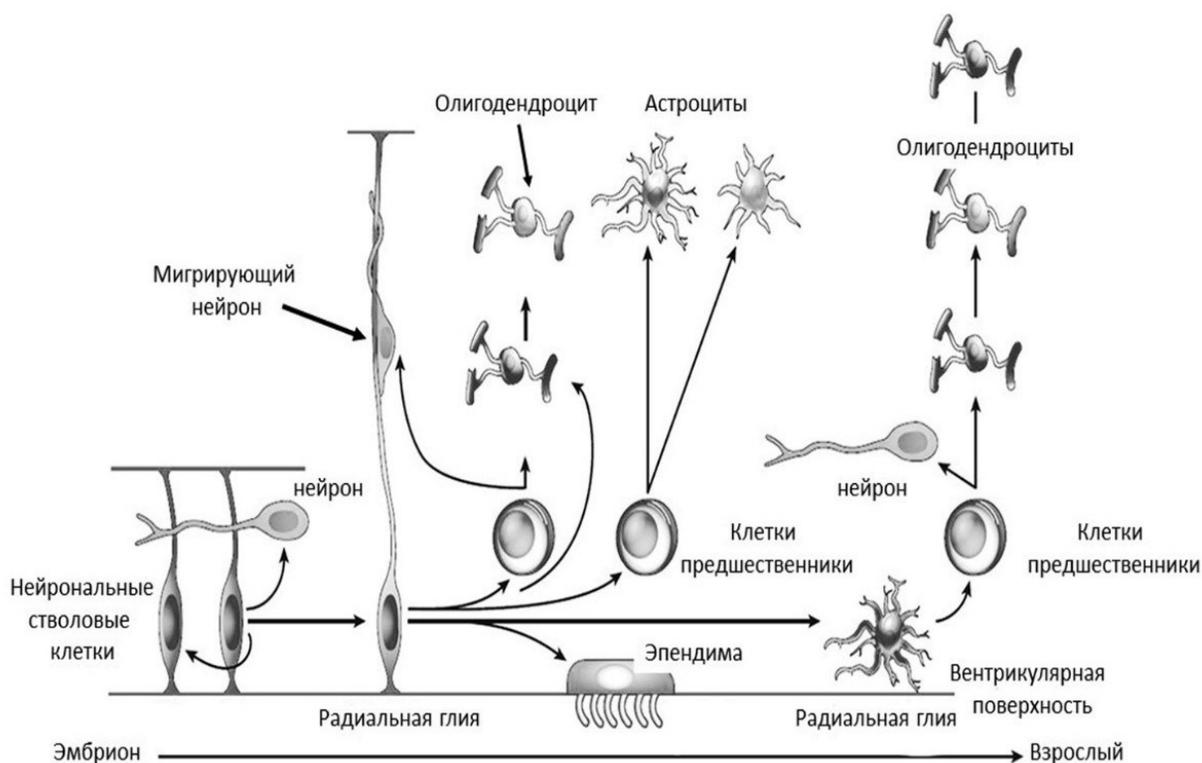


Рис. 1. Схема пре- и постнатального развития нейронов и глии в ЦНС позвоночных животных (Obukhov et al. 2020)

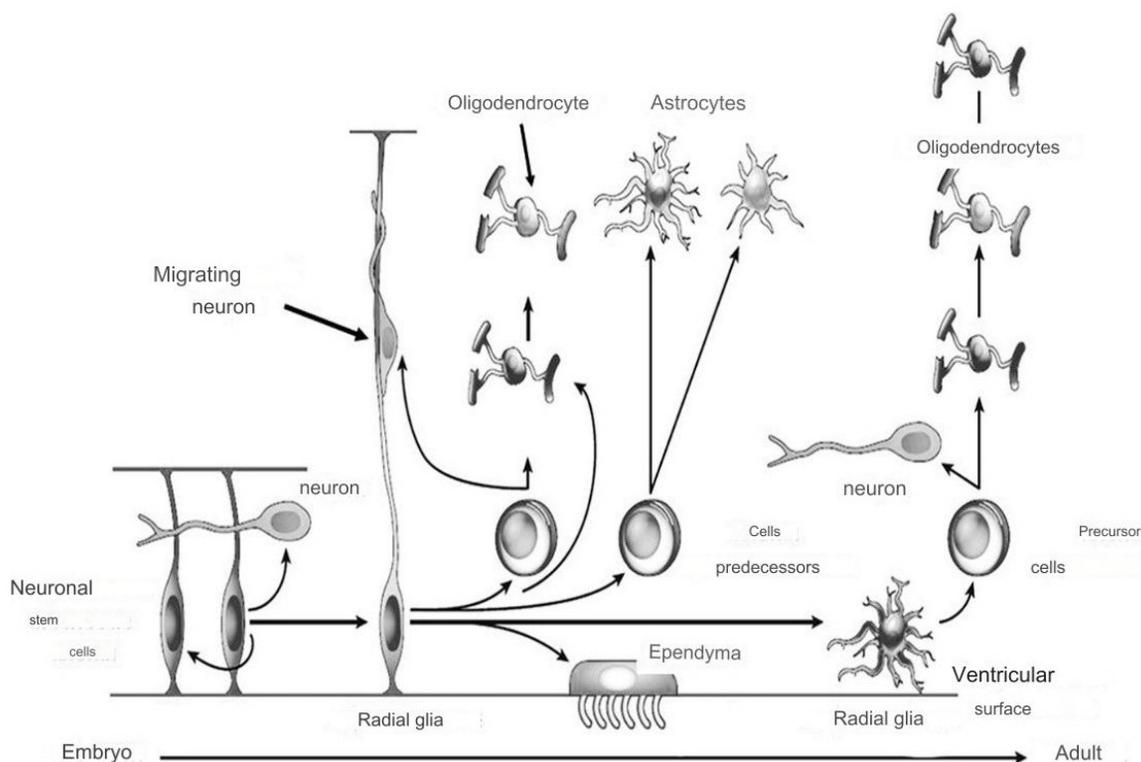


Fig. 1. Diagram of pre- and postnatal neuronal and glial development in the vertebrate central nervous system (Obukhov et al. 2020)

почти всю ЦНС (Götz et al. 2015). Тем не менее некоторая часть популяции клеток РГК остается в определенных областях взрослого мозга и продолжает сохранять нейрогенный потенциал на протяжении всей жизни (Moreno-Jiménez et al. 2021). Два таких региона, которые хорошо изучены, расположены в конечном мозге млекопитающих животных. Это субвентрикулярные зоны (СВЗ) — в районе боковых желудочков и субгранулярные зоны (СГЗ) — в зубчатой фасции гиппокампов (Morrens et al. 2012; Urbán, Guillemot 2014). Возможность нейрогенеза у взрослых людей до сих пор остается спорной, но результаты ряда исследований (Kempermann et al. 2018; Moreno-Jimenez et al. 2019) говорят в пользу образования новых нейронов в позднем онтогенезе человека.

Нейрогенные клетки (потомки РГК) образуют в этих районах мозга своеобразные ниши, где генерируются новые популяции нейронов и глии. Отсюда они мигрируют в разные районы мозга, однако их количества недостаточно для восполнения популяции нейронов и возврата исходной функциональности нейрональных сетей при травмах и некоторых болезнях ЦНС (Alvarez-Buylla, Garcia-Verdugo 2002; Obukhov et al. 2015, 2020; Tincer et al. 2016). Фактически НСКП в пролиферативных нишах даже снижают свою пролиферативную и нейрогенную спо-

собность при многих заболеваниях головного мозга (Tincer et al. 2016). Это может быть причиной низкой регенерации мозга млекопитающих, тогда как активация нейрорегенеративных способностей НСКП становится потенциальным способом борьбы с различными неврологическими заболеваниями (Choi, Tanzi 2019; Nato et al. 2015).

Danio rerio как уникальный модельный объект изучения пре- и постнатального нейрогенеза

У *Danio rerio*, как и у других рыб, по мере роста организма продолжается прогрессивное развитие НСКП и их потомков (РГК) в астроглию и олигодендроглию. При этом РГК сохраняют свою идентичность на протяжении всей жизни (Alunni, Bally-Cuif 2016; Kizil et al. 2012). Сохранение большого пула РГК как потомков НСКП на взрослых стадиях развития объясняет, почему нейрогенные способности более широко распространены у рыб по сравнению с млекопитающими. Это делает данный вид рыб удобным модельным объектом для изучения процессов нейрогенеза в ЦНС.

У *Danio rerio* нейрогенные ниши клеток распределены по всей ЦНС, включая спинной мозг (Lam et al. 2009; Mueller, Wullmann 2009).

Во многих из структур головного мозга новорожденные нейроны последовательно организируются в виде слоев, как описано, в конечном мозге (Furlan et al. 2017), уздечке и спинном мозге (McLean, Fetcho 2009).

Несколько областей мозга взрослых *Danio rerio* были изучены на предмет нейрогенных способностей (Alunni, Bally-Cuif 2016; Kizil et al. 2012). Наиболее тщательно исследованы нейрогенные ниши в конечном мозге взрослых особей (Cosacak et al. 2019; Than-Trong et al. 2020). Они состоят из РГК, которые при делении экспрессируют маркеры клеточной пролиферации — ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и Mcm5 (Cosacak et al. 2019). Кроме этого, в пролиферативных нишах выявлены маркеры нейрональной (BLBP, MAP2, Neurolin, HuCD) и глиальной (глутаминсинтетаза, виментин, GFAP) дифференцировки, что свидетельствует о разных нейрогенных потенциалах клеток в нише.

Процесс поддержания пула нейрогенных клеток и баланса между состоянием покоя и активности получил наименование **конститутивного нейрогенеза**. Он регулируется целым рядом факторов. Было показано, что передача сигналов через внутриклеточную систему посредников Notch, гипергликемические состояния и действие эстрогенов являются одними из основных детерминант нейрогенеза, регулируя баланс между покоем и пролиферацией (Dorseman et al. 2017; Rastegar et al. 2019). В целом представляется, что сохранение такого баланса в процессе нейрогенеза в мозгу взрослых рыб и некоторых млекопитающих (мышей) — важный способ поддержания пролиферативной способности НСКП на протяжении всей жизни (Kalamakos et al. 2019; Mizrak et al. 2019; Petrik et al. 2018; Than-Trong et al. 2018).

Конститутивный и репаративный нейрогенез в мозге тихоокеанских лососей

Тихоокеанские лососи за время своего жизненного цикла претерпевают ряд существенных физиологических изменений. Например, при смолтификации и скатывании молоди из пресной воды в океан происходит ее адаптация к изменяющимся условиям солености. Кроме того, первый год жизни молодь растет особенно активно, давая колоссальный прирост массы тела (Каев 2002). В этой связи интересным и интригующим является факт многократного увеличения объема мозга молоди лососей. Действительно, на первом году жизни масса головного мозга лососей существенно увеличивается,

что обеспечивается очень большим приростом числа новых клеток, появляющихся в результате пролиферативной активности матричных зон мозга, содержащих НСКП.

Поддержание относительного постоянства числа НСКП в определенных перивентрикулярных матричных зонах мозга, расположенных в интегративных центрах: конечном мозге, зрительном тектуме, мозжечке и стволе мозга, приводит к формированию огромного числа новых нейронов в течение жизни форели *Oncorhynchus mykiss* (рис. 2 А, В, С). Часть таких клеток с высоким пролиферативным потенциалом, по всей видимости, способна мигрировать в паренхиму мозга из первичных зон пролиферации и может формировать центры вторичного нейрогенеза (рис. 2 D). Подобные свойства во многом уникальны для лососей и не встречаются у других видов рыб (Pushchina et al. 2022). Очевидно, взрослые нейральные стволовые клетки-предшественники (вНСКП) лососей отличаются высокой пластичностью и регулируются различными генетическими программами, с помощью которых они активируются в процессе роста и развития животного или же в результате посттравматического импульса. Взрослые нейральные стволовые клетки-предшественники обладают свойствами НСКП эмбрионального типа, деление которых происходит путём симметричных митозов (Pushchina et al. 2020a; 2020e). Они способны к миграции и составляют подавляющее большинство новых нейронов мозга молоди лососей. Вновь образованные клетки также отличаются функциональной гетерогенностью, часть популяции сохраняют эмбриональные свойства, способны к активной пролиферации и содержат маркеры НСКП эмбрионального типа: виментин, нестин, ароматазу В (Pushchina et al. 2020c, 2021). Другая популяция НСКП выявляется у более взрослых особей: например, у *Oncorhynchus mykiss* она представляет собой РГК, экспрессирующие глутаминсинтетазу (GS) (Pushchina et al. 2022). Наличие большого числа GS+ клеток РГК в конечном мозге, зрительном тектуме (Pushchina et al. 2022), а также продолговатом мозге (Pushchina, Varaksin 2024) убедительно свидетельствует о преобладании вНСКП взрослого типа у лососей в возрасте от трех лет по сравнению с молодью, у которой в аналогичных центрах мозга преобладают НЭК (Pushchina et al. 2019b; 2020d; 2021). Интересно, что РГК начинают экспрессировать GS, GFAP и CBS в некоторых областях паллиума и субпаллиума молоди симы *Oncorhynchus masou* и кеты *Oncorhynchus keta* в ответ на травматическое повреждение (Pushchina

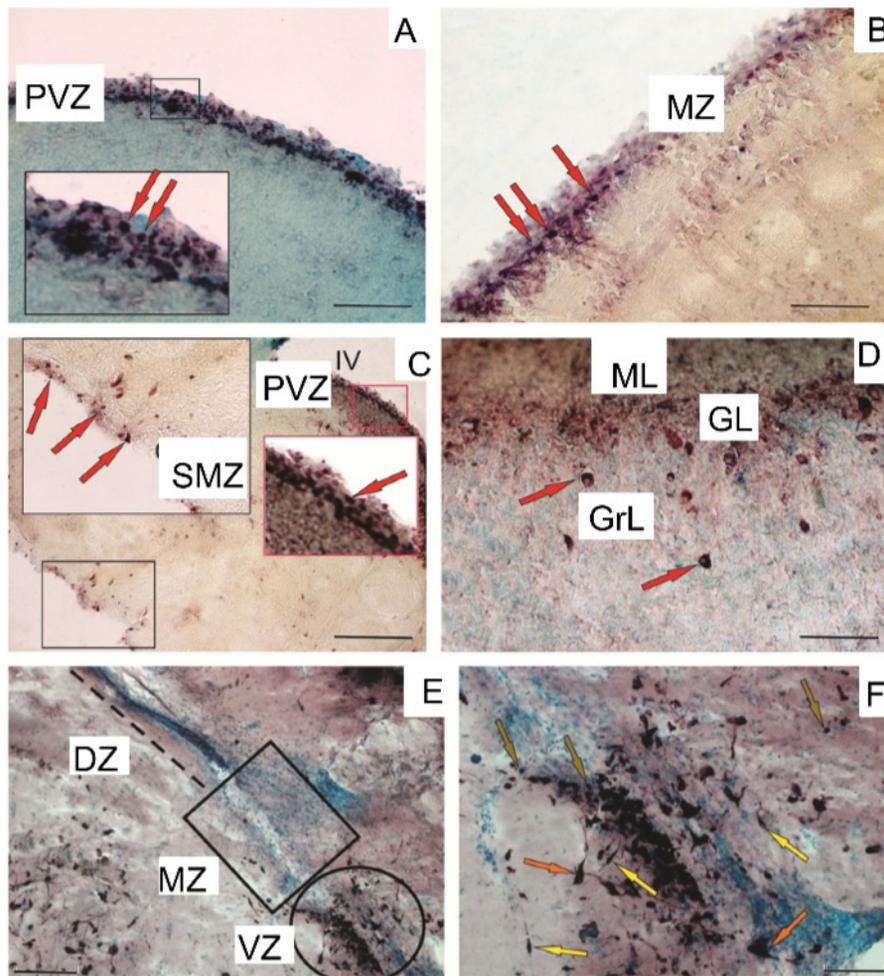


Рис. 2. Иммуногистохимическое маркирование НСКП и незрелых нейронов в мозге радужной форели *Oncorhynchus mykiss* (A–D) и сима *Oncorhynchus masou* (E, F). А — виментин-иммунопозитивные клетки в перивентрикулярной зоне (PVZ) паллиума *Oncorhynchus mykiss*, на врезке показаны клетки нейроэпителиального типа (красные стрелки) (Pushchina et al. 2022); В — нестин-иммунопозитивные клетки в маргинальной зоне (MZ) зрительного тектума (красные стрелки) (Pushchina, Varaksin 2024); С — нестин-иммунопозитивные клетки в субмаргинальной зоне (SMZ, черная врезка) и PVZ (красная врезка) продолговатого мозга (Pushchina, Varaksin 2024); D — даблкортин — иммунопозитивные клетки (красные стрелки) в гранулярном слое (GrL) мозжечка, ML — молекулярный слой, GL — ганглиозный слой (Pushchina, Varaksin 2024); E — зона острого травматического повреждения в покрывке среднего мозга молодого *Oncorhynchus keta*, пунктиром обозначен участок травмы, заполненный клетками, DZ — дорсальная зона, в прямоугольнике — более глубокий слой с единичными HuCD+ нейронами, MZ — медиальная зона, в овале — участок с большим количеством HuCD+ нейронов, VZ — вентральная зона (Pushchina et al. 2019a); F — участок в овале, показанный на большем увеличении, коричневые стрелки показывают недифференцированные нейроны, желтые — биполярные, оранжевые — крупные мультиполярные нейроны (Pushchina et al. 2019a). Масштабный отрезок: А, E — 100 мкм, В, D, F — 50 мкм, С — 200 мкм

Fig. 2. Immunohistochemical labeling of NSPCs and immature neurons in the brain of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (A–D) and salmon (*Oncorhynchus masou*) (E, F). A — vimentin-positive cells in the periventricular zone (PVZ) of the trout pallidum, with the inset showing neuroepithelial-type cells (red arrows) (Pushchina et al. 2022); B — nestin-positive cells in the marginal zone (MZ) of the optic tectum (red arrows) (Pushchina, Varaksin 2024); C — nestin-positive cells in the submarginal zone (SMZ, black inset) and PVZ (red inset) of the medulla oblongata (Pushchina, Varaksin 2024); D — doublecortin-positive cells (red arrows) in the granular layer (GrL) of the cerebellum, ML — molecular layer, GL — ganglion layer (Pushchina, Varaksin 2024); E — acute traumatic injury area in the tegmentum of juvenile chum salmon (*Oncorhynchus keta*). The injury area filled with cells is indicated with the dotted line, the rectangle highlights a deeper layer with single HuCD+ neurons, the oval shows an area with numerous HuCD+ neurons, DZ — dorsal zone, MZ — medial zone, VZ — ventral zone (Pushchina et al. 2019b); F — higher magnification of the oval region in E, with brown, yellow and orange arrows indicating undifferentiated, bipolar, and large multipolar neurons, respectively (Pushchina et al. 2019b). Scale bar: A, E — 100 μ m; B, D, F — 50 μ m; C — 200 μ m

et al. 2019c; 2020b; 2020e; 2021). Эти данные контрастируют с результатами исследований на интактной молодежи *Oncorhynchus masou* и *Oncorhynchus keta*, у которых в большинстве паллиальных и субпаллиальных зон конечного мозга GS, GFAP и CBS экспрессируются НЭК (Pushchina et al. 2019c; 2020d; 2021).

Клетки в пулах РГК гетерогенны по пролиферативным свойствам: только часть популяции способна к пролиферации, тогда как многие клетки остаются в «молчащем» состоянии. Кроме того, они неоднородны по молекулярным фенотипам, позволяющим эффективно восстанавливать поврежденную ткань после травматического повреждения (Pushchina et al. 2022). В течение посттравматического периода в мозге молодежи лососей область травмы практически полностью регенерирует с помощью клеток, мигрирующих к зоне повреждения из центров первичной пролиферации (ПВЗ) (рис. 2 E, F), и клеток субмаргинальной зоны (СМЗ), содержащих как вНСКП нейроэпителиального типа (рис. 2), так и РГК (Pushchina et al. 2019a).

Таким образом, молодежь тихоокеанских лососей представляет собой уникальный модельный объект с высоким нейрогенным потенциалом, который на сегодняшний день еще мало изучен. Учитывая, что ЦНС тихоокеанских лососей сохраняет черты эмбриональной структуры (явление, известное как *эмбрионализация*), исследования биологии НСКП у этих видов рыб представляют большой теоретический интерес. Необходимость динамически исследовать свойства НСКП определяется гетерогенными программами активации репаративных сценариев, реализуемых в мозге молодежи тихоокеанских лососей и позволяющих выживать этим животным в сложнейших условиях океана. На сегодняшний день данные о том, как ведут себя НСКП молодежи лососей в условиях длительного посттравматического воздействия, немногочисленны (Pushchina et al. 2020a; 2020e). Мало известно также о том, как изменяются свойства НСКП при повторном повреждении структуры ЦНС (Karustyanov et al. 2022). Ответ на вопрос, сохраняется ли способность к успешной репарации у НСКП после повторной травмы в мозге молодежи лососей, является интригующим и требует детального исследования. Сочетание экспериментального моделирования хронической и повторной острой травм позволило бы понять, сохраняется ли высокая способность к нейрогенезу при повторном травматическом процессе или, напротив, снижается, что может верифицировать особенности эмбриональных и взрослых НСКП тихоокеанских лососей.

Глиальная пластичность в ответ на заболевание и травму

Одним из интересных аспектов свойств НСКП у *Danio rerio* является ее пластичность после заболеваний или травм (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2017; Shimizu et al. 2018). В мозге взрослых *Danio rerio* НСКП могут менять свой способ деления с асимметричного на симметричный после травмы (Barbosa et al. 2015). По сути, жесткая регуляция баланса покоя и пролиферации является определяющим фактором регенеративной активности в мозге взрослых *Danio rerio* и способствует поддержанию эффективных пулов НСКП, готовых реагировать на потерю нейронов активацией пролиферативных и нейрогенных процессов.

В мозге взрослых *Danio rerio* РГК также реагируют на потерю нейронов увеличением пролиферации и запуском нейрогенеза (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2019; 2020). В модели индуцированной болезни Альцгеймера у взрослых *Danio rerio* было показано, что в результате инъекции человеческого амилоида-бета в спинномозговую жидкость образуются агрегаты бета-листои, воспаление, синаптическая дегенерация, гибель нейронов и снижение когнитивных функций (Bhattarai et al. 2016; 2017). Интересно, что РГК *Danio rerio* реагируют на инъекцию, индуцируя пролиферативную и нейрогенную способность, что противоположно глии млекопитающих при болезни Альцгеймера. Новые нейроны формируются и интегрируются в структуру нервной ткани, несмотря на высокую амилоидную токсичность. Эта регенеративная способность обеспечивается экспрессией в нейроне противовоспалительного интерлейкина-4 (IL4), цитокина, который напрямую активирует субпопуляцию РГК через рецептор *il4r* и обеспечивает активацию транскрипционного фактора STAT6 (Bhattarai et al. 2016). Другие пути обеспечения регенеративного потенциала могут быть опосредованы через сеть серотонинергических перивентрикулярных нейронов, продуцирующих нейротрофин мозга (BDNF) и позитивных по рецептору фактора роста нервов (NGFR) (Bhattarai et al. 2020). Нейрогенная реакция на бета-амилоид-42 является стойкой, но ее величина снижается с возрастом (Bhattarai et al. 2017). Эти механизмы указывают на тонкий баланс между гомеостатической пролиферацией и индуцированным патологией нейрогенезом в мозге взрослых *Danio rerio*.

Гетерогенность пулов НСКП и РК

Долгое время считалось, что пулы НСКП у позвоночных представляют собой однородную популяцию клеток, дающую начало различным типам клеток этой ткани (Goss 1992). За последние два десятилетия несколько исследований на *Danio rerio* и аксолотлях показали, что пулы НСКП могут быть гетерогенными и содержать предшественники определенных типов клеток (Antos, Tanaka 2010). В нервной системе *Danio rerio* для иммуномаркирования РК или астроглии использовали несколько маркеров (например, GFAP, S100b, her4.1, нестин). Вывод о способности клеток к нейрогенезу был сделан на основании пролиферативного статуса (маркированного PCNA или Mcm5) или преобладающей передачи системы сигналов Notch (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2019; Diotel et al. 2015). В мозгу млекопитающих НСКП также гетерогенны (Kalamakis et al. 2019; Mizrak et al. 2019).

Развитие технологий, особенно транскриптомики отдельных клеток, открыло новый способ изучения гетерогенности РК. Этот подход идентифицировал различные типы НСКП после сортировки her4.1-позитивных глиальных предшественников (Cosacak et al. 2019; Lange et al. 2016). Пре- и пролиферирующие нейробласты, два идентифицированных типа НСКП, активируют совершенно разные молекулярные программы. Это позволяет предположить, что нейробласты могут значительно изменить свои молекулярные профили в сторону клеточной линии, в которую они будут дифференцированы. Некоторые маркеры нейробластов можно увидеть в ранних типах нейронов, что указывает на связи в континууме между конкретными нейробластами и их линиями (Cosacak et al. 2019). Другие кластеры НСКП предоставили дополнительные доказательства того, что мозг взрослых *Danio rerio* содержит гетерогенные предшественники, которые по-разному реагируют на различные внешние сигналы или инсульты. В модели амилоидной токсичности мозга *Danio rerio* только два типа НСКП, расположенных в дорсомедиальной области конечного мозга взрослых особей, усиливали пролиферацию (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2019). В сочетании с сильно дивергентными молекулярными программами всех типов НСКП в конечном мозге *Danio rerio* это продемонстрировало клеточную гетерогенность в пуле НСКП. Одни предшественники экспрессируют гены, связанные с функциями астроглии (например, *aldh1l1*, *aldoc*, *ndrg2*), другие — экспрессируют эпендимные маркеры (например, компоненты ресничек).

Исследователи полагают, что подобная гетерогенность НСКП может служить указанием на существование покоящихся и неспособных к нейрогенезу НСКП, а также клеток, для активации нейrogenного потенциала которых необходимы особые условия (Cosacak et al. 2019).

В исследовании Кулен и коллег было показано, что быстрорастущая костистая рыба *Nothobranchius furzeri* (killifish) содержит неглиальные предшественники, которые быстро делятся и способствуют быстрому росту мозга. Было высказано предположение, что неглиальные предшественники задерживают свой переход в состояние покоя и, следовательно, могут способствовать быстрому росту, необходимому для короткоживущих *Nothobranchius furzeri* (Coolen et al. 2020). Такая гетерохрония нейральных предшественников может быть основным определяющим фактором нейrogenных и регенеративных свойств мозга у костистых рыб и играет важную роль в понимании баланса между покоем и пролиферацией в норме и болезни. Следовательно, понимание механизмов эффективной регенерации нейронов у *Danio rerio* может вдохновить на разработку новых методов лечения различных нейродегенеративных заболеваний.

Роль астроглии в функционировании нервных сетей и поведении животных

Недавние исследования на мышах и *Drosophila* подчеркивают важную роль астроглии в регуляции нейрональной активности, состояний мозга и поведения как у позвоночных животных (Brancaccio et al. 2017), так и у беспозвоночных (Ma et al. 2016). Исследования на грызунах показали, что астроглиальные клетки являются высокодинамичными компонентами мозга, которые реагируют на локомоцию (Sekiguchi et al. 2016; Slezak et al. 2019) или сенсорную стимуляцию (Slezak et al. 2019) с выраженными изменениями уровня кальция в астроглии и могут участвовать в регуляции обучения (Adamsky et al. 2018; Corkrum et al. 2020) или других процессах (Bojarskaite et al. 2019; Oe et al. 2020) в головном мозге.

Норадреналин (Oe et al. 2020) и ацетилхолин (Pabst et al. 2016) предположительно являются основными триггерами активации астроглии. Активация астроглии запускает множественные внутриклеточные процессы, ведущие к высвобождению глутаматных транзмиттеров, таких как глутамат (Fellin et al. 2009), АТФ (Pryazhnikov, Khiroug 2008), D-серин (Henneberger et al. 2010) и ГАМК (Lee et al. 2010), которые, в свою очередь,

изменяют нейрональную активность. Было высказано предположение, что астроглия мозга *Danio rerio* является гомологом астроцитов млекопитающих (Lyons, Talbot 2015; Than-Trong, Bally-Cuif 2015).

Астроглия млекопитающих посредством щелевых контактов образует обширный функциональный синцитий, который может быстро перераспределять ионы, нейротрансмиттеры, АТФ и другие молекулы на большие расстояния в мозге (Semyanov 2019). Фактически эта сильно связанная сеть настолько эффективна в перераспределении ионов и нейротрансмиттеров, что у мышей, лишенных белков астроцитарного щелевого контакта connexin 30 и connexin 43, наблюдаются спонтанные судороги (Wallraff et al. 2006). Сходным образом астроглия *Danio rerio* проявляет высоко синхронную активность во время различных функциональных состояний нейронов (Diaz Verdugo et al. 2019).

Таким образом, с молекулярной точки зрения радиальная глия *Danio rerio* подобна астроцитам млекопитающих и поэтому может также называться астроглией, но взаимодействует ли астроглия *Danio rerio* функционально с нейронами, сходными с их аналогами млекопитающих? Недавнее исследование продемонстрировало, что астроглия в заднем мозге личинок *Danio rerio* активируется норадреналином (Mu et al. 2019), подобно астроцитам млекопитающих (Oe et al. 2020). Эти результаты указывают на высоко консервативный механизм рекрутирования астроглиальных сетей у позвоночных. Более того, то же исследование (Mu et al. 2019) показало, что активация астроглии заднего мозга несколькими различными способами приводит к временному прекращению нейронной активности, что, как предполагается, опосредовано астроглиальной активацией ГАМК-ергических нейронов. Эти результаты показывают, что, как и у млекопитающих, астроглиальная и нейрональная сети *Danio rerio* напрямую взаимодействуют друг с другом.

Список сокращений

вНСКП — взрослые нейральные стволовые клетки-предшественники, МЗ — маргинальная зона, НЭК — нейроэпителиальные клетки, НСКП — нейральные стволовые клетки-предшественники, ПВЗ — зона первичной пролиферации, РГК — клетки радиальной глии, СВЗ — субвентрикулярная зона боковых желудочков, СГЗ — субгранулярная зона гиппокампа, ЦНС —

центральная нервная система, CBS — cystathionine beta synthase (цистатионин- β -синтаза), GFAP — glial fibrillar acid protein (глиальный фибриллярный кислый белок), GS — glutamine synthetase (глутаминсинтетата), PCNA — proliferating cell nuclear antigen (ядерный антиген пролиферирующих клеток).

Abbreviations

aNSCP — adult neural stem cells/progenitors, CBS — cystathionine beta synthase, GFAP — glial fibrillar acid protein, GS — glutamine synthetase, MZ — marginal zone, NEC — neuroepithelial cells, NSCP — neural stem cells/progenitors, PCNA — proliferating cell nuclear antigen, PVZ — primary proliferation zone, RGC — radial glia cells, SHZ — subgranular hippocampal zone, SVZ — subventricular zone of lateral ventricles.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

- а. Капустянов Илья Александрович — методология, подготовка оригинального текста;
- б. Пушина Евгения Владиславовна — концептуализация, методология, подготовка оригинального текста, руководство;
- в. Обухов Дмитрий Константинович — написание и редактирование текста;
- г. Клюка Глеб Геннадьевич — написание и редактирование текста.

Author Contributions

- a. Ilya A. Kapustyanov — methodology, preparation of the original text;
- b. Evgenia V. Pushchina — conceptualization, methodology, preparation of the original text, supervision;
- c. Dmitriy K. Obukhov — writing and editing of the manuscript;
- d. Gleb G. Klyuka — writing and editing of the manuscript.

References

- Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T. et al. (2018) Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell*, vol. 174, no. 1, pp. 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.002> (In English)
- Alunni, A., Bally-Cuif, L. (2016) A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates. *Development*, vol. 143, no. 5, pp. 741–753. <https://doi.org/10.1242/dev.122796> (In English)
- Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J. M. (2002) Neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 3, pp. 629–634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002> (In English)
- Antos, C. L., Tanaka, E. M. (2010) Vertebrates that regenerate as models for guiding stem cells. In: E. Meshorer, K. Plath. (eds.). *The cell biology of stem cells. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 695, pp. 184–214. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7037-4_13 (In English)
- Barbosa, J. S., Sanchez-Gonzalez, R., Di Giaimo, R. et al. (2015) Live imaging of adult neural stem cell behavior in the intact and injured zebrafish brain. *Science*, vol. 348, no. 6236, pp. 789–793. <https://doi.org/10.1126/science.aaa2729> (In English)
- Bhattacharai, P., Cosacak, M. I., Mashkaryan, V. et al. (2020) Neuron-glia interaction through Serotonin-BDNF-NGFR axis enables regenerative neurogenesis in Alzheimer's model of adult zebrafish brain. *PLoS Biology*, vol. 18, no. 1, article e3000585. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000585> (In English)
- Bhattacharai, P., Thomas, A. K., Cosacak, M. I. et al. (2016) IL4/STAT6 signaling activates neural stem cell proliferation and neurogenesis upon Amyloid-β42 aggregation in adult zebrafish brain. *Cell Reports*, vol. 17, no. 4, pp. 941–948. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.075> (In English)
- Bhattacharai, P., Thomas, A. K., Zhang, Y., Kizil, C. (2017) The effects of aging on Amyloid-β42-induced neurodegeneration and regeneration in adult zebrafish brain. *Neurogenesis*, vol. 4, no. 1, article e1322666. <https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1322666> (In English)
- Bojarskaite, L., Bjørnstad, D. M., Pettersen, K. H., et al. (2019) Ca²⁺ signaling in astrocytes is sleep-wake state specific and modulates sleep. *bioRxiv*, article 750281. <https://doi.org/10.1101/750281> (In English)
- Brancaccio, M., Patton, A. P., Chesham, J. E. et al. (2017) Astrocytes control circadian timekeeping in the suprachiasmatic nucleus via glutamatergic signaling. *Neuron*, vol. 93, no. 6, pp. 1420–1435. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.030> (In English)
- Choi, S. H., Tanzi, R. E. (2019) Is Alzheimer's disease a neurogenesis disorder? *Cell Stem Cell*, vol. 25, no. 1, pp. 7–8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.06.001> (In English)
- Coolen, M., Labusch, M., Mannioui, A. et al. (2020) Mosaic heterochrony in neural progenitors sustains accelerated brain growth and neurogenesis in the Juvenile Killifish *N. furzeri*. *Current Biology*, vol. 30, no. 4, pp. 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.12.046> (In English)
- Corkrum, M., Covelo, A., Lines, J. et al. (2020) Dopamine-evoked synaptic regulation in the nucleus accumbens requires astrocyte activity. *Neuron*, vol. 105, no. 6, pp. 1036–1047. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.026> (In English)
- Cosacak, M. I., Bhattacharai, P., Bocova, L. et al. (2017) Human TAU^{P301L} overexpression results in TAU hyperphosphorylation without neurofibrillary tangles in adult zebrafish brain. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, article 12959. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13311-5> (In English)
- Cosacak, M. I., Bhattacharai, P., Kizil, C. (2020) Alzheimer's disease, neural stem cells and neurogenesis: cellular phase at single-cell level. *Neural Regeneration Research*, vol. 15, no. 5, pp. 824–827. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.268896> (In English)
- Cosacak, M. I., Bhattacharai, P., Reinhardt, S. et al. (2019) Single-cell transcriptomics of the adult zebrafish brain. *Journal of Experimental Biology*, vol. 27, no. 4, pp. 1307–1318. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.090> (In English)
- Dennis, C. V., Suh, L. S., Rodriguez, M. L. et al. (2016) Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, vol. 42, no. 7, pp. 621–638. <https://doi.org/10.1111/nan.12337> (In English)
- Diaz Verdugo, C., Myren-Svelstad, S., Aydin, E. et al. (2019) Glia-neuron interactions underlie state transitions to generalized seizures. *Nature Communications*, vol. 10, no. 1, article 3830. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11739-z> (In English)
- Diotel, N., Lübke, L., Strähle, U. et al. (2020) Common and distinct features of adult neurogenesis and regeneration in the telencephalon of Zebrafish and Mammals. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, article 568930. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.568930> (In English)
- Diotel, N., Rodriguez Viales, R., Armant, O. et al. (2015) Comprehensive expression map of transcription regulators in the adult zebrafish telencephalon reveals distinct neurogenic niches. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 523, no. 8, pp. 1202–1221. <https://doi.org/10.1002/cne.23733> (In English)
- Dorsemans, A. C., Soulé, S., Weger, M. et al. (2017) Impaired constitutive and regenerative neurogenesis in adult hyperglycemic zebrafish. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 525, no. 3, pp. 442–458. <https://doi.org/10.1002/cne.24065> (In English)

- Edelmann, K., Glashauser, L., Sprungala, S. et al. (2013) Increased radial glia quiescence, decreased reactivation upon injury and unaltered neuroblast behavior underlie decreased neurogenesis in the aging zebrafish telencephalon. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 521, no. 13, pp. 3099–3115. <https://doi.org/10.1002/cne.23347> (In English)
- Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., Fares, Y. (2019) Neurogenesis in the adult hippocampus: History, regulation, and prospective roles. *International Journal of Neuroscience*, vol. 129, pp. 598–611. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1545771> (In English)
- Fellin, T., Halassa, M. M., Terunuma, M. et al. (2009) Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 35, pp. 15037–15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906419106> (In English)
- Furlan, A., Dyachuk, V., Kastri, M. E. et al. (2017) Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science*, vol. 357, no. 6346, article eaal3753. <https://doi.org/10.1126/science.aal3753> (In English)
- Goss, R. J. (1992) The evolution of regeneration: Adaptive or inherent? *Journal of Theoretical Biology*, vol. 159, no. 2, pp. 403–414. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(05\)80704-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80704-0) (In English)
- Götz, M., Sirko, S., Beckers, J., Irmeler, M. (2015) Reactive astrocytes as neural stem or progenitor cells: In vivo lineage, in vitro potential, and genome-wide expression analysis. *Glia*, vol. 63, no. 8, pp. 1452–1468. <https://doi.org/10.1002/glia.22850> (In English)
- Hansen, D. V., Lui, J. H., Parker, P. R., Kriegstein, A. R. (2010) Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*, vol. 464, no. 7288, pp. 554–561. <https://doi.org/10.1038/nature08845> (In English)
- Henneberger, C., Papouin, T., Oliet, S. H., et al. (2010) Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, vol. 463, no. 7278, pp. 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature08673> (In English)
- Ilyin, N. P., Galstyan, D. S., Demin, K. A., Kalueff, A. V. (2023) Behavioral, genomic and neurochemical deficits evoked by neurotrauma in adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 59, pp. 2179–2195. <https://doi.org/10.1134/S0022093023060224> (In English)
- Kaev, A. M. (2002) *Osobennosti vosproizvodstva kety Oncorhynchus keta v svyazi s ee razmerno-vozzrastnoy strukturoy [Peculiarities of reproduction of the chum salmon Oncorhynchus keta in connection with its size and age structure]. Extended abstract of the PhD dissertation (Biology)*. Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federal institute of fisheries and oceanography, 48 p. (In Russian)
- Kalamakis, G., Brüne, D., Ravichandran, S. et al. (2019) Quiescence modulates stem cell maintenance and regenerative capacity in the aging brain. *Cell*, vol. 176, no. 6, pp. 1407–1419. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.040> (In English)
- Kapustyanov, I. A., Pushchina, E. V., Varaksin, A. A. (2022) Proliferaciya kletok i ekspressiya MAP2, vimentina i nestina pri hronicheskoj i povtornoj ostroj travme mezencefalona molodi kety *Oncorhynchus keta* [Cell proliferation and expression of MAP2, vimentin and nestin in chronic and repeated acute mesencephalon injury of young chum salmon *Oncorhynchus keta*]. In: Z. R. Khismatullina (ed.). *Sovremennaya neyrobiologiya: fundamental'nyye issledovaniya i prakticheskiye aspekty: materialy Vserossiyskoj konferentsii, posvyashchennoy pamyati professora L. B. Kalimullinoy [Modern neurobiology: Fundamental research and practical aspects: Materials of the All-Russian conference dedicated to the memory of Professor L. B. Kalimullina]*. Ufa: Bashkir State University Publ., pp. 151–163. (In Russian)
- Kaslin, J., Kroehne, V., Ganz, J. et al. (2017) Distinct roles of neuroepithelial-like and radial glia-like progenitor cells in cerebellar regeneration. *Development*, vol. 144, no. 8, pp. 1462–1471. <https://doi.org/10.1242/dev.144907> (In English)
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L. et al. (2018) Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell Minireview*, vol. 23, no. 1, pp. 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004> (In English)
- Kizil, C., Kaslin, J., Kroehne, V., Brand, M. (2012) Adult neurogenesis and brain regeneration in zebrafish. *Developmental Neurobiology*, vol. 72, no. 3, pp. 429–461. <https://doi.org/10.1002/dneu.20918> (In English)
- Kriegstein, A., Alvarez-Buylla, A. (2009) The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annual Review of Neuroscience*, vol. 32, pp. 149–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135600> (In English)
- Lam, C. S., Marz, M., Strähle, U. (2009) GFAP and nestin reporter lines reveal characteristics of neural progenitors in the adult Zebrafish brain. *Developmental Dynamics*, vol. 238, no. 2, pp. 475–486. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21853> (In English)
- Lange, C., Turrero García, M., Decimo, I. et al. (2016). Relief of hypoxia by angiogenesis promotes neural stem cell differentiation by targeting glycolysis. *The EMBO Journal*, vol. 39, no. 4, article e103257. <https://doi.org/10.15252/embj.201592372> (In English)
- Lee, J. Y., Nagano, Y., Taylor, J. P. et al. (2010) Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *Journal of Cell Biology*, vol. 189, no. 4, pp. 671–679. <https://doi.org/10.1083/jcb.201001039> (In English)
- Lindsey, B. W., Hall, Z. J., Heuze, A. et al. (2018) The role of neuro-epithelial-like and radial-glia stem and progenitor cells in development, plasticity, and repair. *Progress in Neurobiology*, vol. 170, pp. 99–114. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.06.004> (In English)

- Lui, J. H., Hansen, D. V., Kriegstein, A. R. (2011) Development and evolution of the human neocortex. *Cell*, vol. 146, no. 1, pp. 18–36. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.030> (In English)
- Lyons, D. A., Talbot, W. S. (2015) Glial cell development and function in zebrafish. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 7, no. 11, article a020586. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020586> (In English)
- Ma, Z., Stork, T., Bergles, D. E., Freeman, M. R. (2016) Neuromodulators signal through astrocytes to alter neural circuit activity and behaviour. *Nature*, vol. 539, no. 7629, pp. 428–432. <https://doi.org/10.1038/nature20145> (In English)
- Mack, A. F., De Oliveira-Mello, L., Mattheus, U., Neckel, P. H. (2021) Organization of radial glia reveals growth pattern in the telencephalon of a percomorph fish *Astatotilapia burtoni*. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 529, no. 10, pp. 2813–2823. <https://doi.org/10.1002/cne.25126> (In English)
- Malatesta, P., Hack, M. A., Hartfuss, E. et al. (2003) Neuronal or glial progeny: Regional differences in radial glia fate. *Neuron*, vol. 37, no. 5, pp. 751–764. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00116-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00116-8) (In English)
- März, M., Schmidt, R., Rastegar, S., Strähle, U. (2010) Expression of the transcription factor Olig2 in proliferating cells in the adult zebrafish telencephalon. *Developmental dynamics*, vol. 239, no. 12, pp. 3336–3349. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22455> (In English)
- McLean, D. L., Fetcho, J. R. (2009) Spinal interneurons differentiate sequentially from those driving the fastest swimming movements in larval zebrafish to those driving the slowest ones. *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 43, pp. 13566–13577. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3277-09.2009> (In English)
- Mizrak, D., Bayin, N. S., Yuan, J. et al. (2019) Single-cell profiling and SCOPE-seq reveal lineage dynamics of adult ventricular-subventricular zone neurogenesis and NOTUM as a key regulator. *Cell Reports*, vol. 31, no. 12, article 107805. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107805> (In English)
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, et al. (2021) Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans. *Journal of Neuroscience*, vol. 41, no. 12, pp. 2541–2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020> (In English)
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J. et al. (2019) Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, vol. 25, no. 4, pp. 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9> (In English)
- Morrens, J., Van Den Broeck, W., Kempermann, G. (2012). Glial cells in adult neurogenesis. *Glia*, vol. 60, no. 2, pp. 159–174. <https://doi.org/10.1002/glia.21247> (In English)
- Mu, Y., Bennett, D. V., Rubinov, M., Narayan, S. et al. (2019) Glia accumulate evidence that actions are futile and suppress unsuccessful behavior. *Cell*, vol. 178, no. 1, pp. 27–43. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.050> (In English)
- Mueller, T., Wullimann, M. F. (2009) BrdU-, neuroD (nrd)- and Hu-studies reveal unusual non-ventricular neurogenesis in the postembryonic zebrafish forebrain. *Mechanisms of Development*, vol. 126, no. 3–4, pp. 220–231. [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00194-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00194-6) (In English)
- Nato, G., Caramello, A., Trova, S. et al. (2015) Striatal astrocytes produce neuroblasts in an excitotoxic model of Huntington's disease. *Development*, vol. 142, no. 5, pp. 840–845. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.116657> (In English)
- Noctor, S. C., Flint, A. C., Weissman, T. A. et al. (2002) Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia. *Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 8, pp. 3161–3173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03161.2002> (In English)
- Obuhov, D. K., Tsekhmistrenko, T. A., Vasil'eva, V. A. (2019) *Stroenie i razvitie kory bol'shogo mozga [Construction and development of the cerebral cortex]*. Moscow: Sputnik+ Publ., 538 p. (In Russian)
- Obukhov, D. K., Pushchina, E. V., Varaksin, A. A. (2015) Struktura proliferativnyh zon v CNS vzroslyh pozvonochnyh zhivotnyh [Structure of proliferative zones in the central nervous system of adult vertebrates]. *Voprosy morfologii XXI veka*, vol. 4, pp. 43–51. (In Russian)
- Obukhov, D. K., Tsekhmistrenko, T. A., Puschina, E. V., Varaksin, A. A. (2020) Formation of neuronal and neuroglial populations during pre- and postnatal development of CNS in vertebrates. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 50, no. 6, pp. 810–815. <https://doi.org/10.1007/s11055-029-00970-7> (In English)
- Oe, Y., Wang, X., Patriarchi, T. et al. (2020) Distinct temporal integration of noradrenaline signaling by astrocytic second messengers during vigilance. *Nature Communications*, vol. 11, no. 1, article 471. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14378-x> (In English)
- Pabst, M., Braganza, O., Dannenberg, H. et al. (2016) Astrocyte intermediaries of septal cholinergic modulation in the hippocampus. *Neuron*, vol. 90, no. 4, pp. 853–865. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.003> (In English)
- Pacary, E., Martynoga, B., Guillemot, F. (2012) Crucial first steps: the evolution of the neocortex. *Neuron*, vol. 76, no. 2, pp. 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.002> (In English)
- Petrik, D., Myoga, M. H., Grade, S. et al. (2018) Epithelial sodium channel regulates adult neural stem cell proliferation in a flow-dependent manner. *Cell Stem Cell*, vol. 22, no. 6, pp. 865–878. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.016> (In English)

- Pryazhnikov, E., Khiroug, L. (2008) Sub-micromolar increase in $[Ca^{2+}]_i$ triggers delayed exocytosis of ATP in cultured astrocytes. *Glia*, vol. 56, no. 1, pp. 38–49. <https://doi.org/10.1002/glia.20590> (In English)
- Pushchina, E. V., Kapustyanov, I. A., Varaksin, A. A. (2019a) Proliferaciya, nejro- i gliogenez v norme i pri mekhanicheskom povrezhdenii mezencefalicheskogo tegmentuma molodi kety *Oncorhynchus keta* [Proliferation, neuro- and gliogenesis in normal and mechanical damage to the mesencephalic tegmentum of juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*]. *Ontogenez — Ontogenesis*, vol. 50, no. 2, pp. 106–126. (In Russian)
- Pushchina, E. V., Kapustyanov, I. A., Varaksin, A. A. (2019b) Proliferation and neuro- and gliogenesis in normal and mechanically damaged mesencephalic tegmentum in juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*. *Russian Journal of Developmental Biology*, vol. 50, no. 2, pp. 59–76. <http://dx.doi.org/10.1134/S106236041902005X> (In English)
- Pushchina, E. V., Kapustyanov, I. A., Varaksin, A. A. (2020a) Neural stem cells/neuronal precursor cells and postmitotic neuroblasts in constitutive neurogenesis and after traumatic injury to the mesencephalic tegmentum of juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*. *Brain Sciences*, vol. 10, no. 2, article 65. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10020065> (In English)
- Pushchina, E. V., Marinina, K. S., Myasoyedov, S. D. (2020b) Hydrogen sulfide and pathophysiology of the CNS. *Neurophysiology*, vol. 52, no. 4, pp. 308–321. <http://dx.doi.org/10.1007/s11062-021-09887-4> (In English)
- Pushchina, E. V., Stukaneva, M. E., Varaksin, A. A. (2020c) Hydrogen sulfide modulates adult and reparative neurogenesis in the cerebellum of juvenile masu salmon *Oncorhynchus masou*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, article 9638. <https://doi.org/10.3390/ijms21249638> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A. (2024) Constitutive neurogenesis and neuronal plasticity in the adult cerebellum and brainstem of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 11, article 5595. <https://doi.org/10.3390/ijms25115595> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A., Obukhov, D. K. (2019c) Cystathionine β -synthase in the brain of the trout *Oncorhynchus mykiss* after unilateral eye damage and in conditions of *in vitro* cultivation. *Russian Journal of Developmental Biology*, vol. 50, no. 2, pp. 39–58. <https://doi.org/10.1134/S1062360419020048> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A., Obukhov, D. K. (2022) Molecular markers of adult neurogenesis in the telencephalon and tectum of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 3, article 1188. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031188> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A., Obukhov, D. K., Prudnikov, I. M. (2020d) GFAP expression in the optic nerve and increased H_2S generation in the integration centers of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) brain after unilateral eye injury. *Neural Regeneration Research*, vol. 15, no. 10, pp. 1867–1886. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.280320> (In English)
- Pushchina, E. V., Zharikova, E. I., Varaksin, A. A. (2021) Mechanical brain injury increases cells' production of cystathionine β -synthase and glutamine synthetase but reduces Pax2 expression in the telencephalon of juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 3, article 1279. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031279> (In English)
- Pushchina, E. V., Zharikova, E. I., Varaksin, A. A. et al. (2020e) Proliferation, adult neuronal stem cells and cells migration in pallium during constitutive neurogenesis and after traumatic injury of telencephalon of juvenile masou salmon *Oncorhynchus masou*. *Brain Sciences*, vol. 10, no. 4, article 222. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10040222> (In English)
- Raponi, E., Agenes, F., Delphin, C. et al. (2007) S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia*, vol. 55, no. 2, pp. 165–177. <https://doi.org/10.1002/glia.20445> (In English)
- Rastegar, S., Parimisetty, A., Cassam Sulliman, N. et al. (2019) Expression of adiponectin receptors in the brain of adult zebrafish and mouse: Links with neurogenic niches and brain repair. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 527, no. 14, pp. 2317–2333. <https://doi.org/10.1002/cne.24669> (In English)
- Rowitch, D. H., Kriegstein, A. R. (2010) Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*, vol. 468, no. 7321, pp. 214–222. <https://doi.org/10.1038/nature09611> (In English)
- Sekiguchi, A., Sugiura, K., Kikuchi, S. et al. (2016) Roles of astrocytes, microglia, and neurons in the behavioral and motor responses to peripheral nerve injury in the primates. *Progress in Neurobiology*, vol. 144, pp. 53–80. (In English)
- Semyanov, A. (2019) Spatiotemporal pattern of calcium activity in astrocytic network. *Cell calcium*, vol. 78, pp. 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.12.007> (In English)
- Shimizu, Y., Ueda, Y., Ohshima, T. (2018) Wnt signaling regulates proliferation and differentiation of radial glia in regenerating zebrafish spinal cord. *Glia*, vol. 66, no. 7, pp. 1382–1394. <https://doi.org/10.1002/glia.23311> (In English)
- Sild, M., Ruthazer, E. S. (2011) Radial glia: Progenitor, pathway, and partner. *The Neuroscientist*, vol. 17, no. 3, pp. 288–302. <https://doi.org/10.1177/1073858410385870> (In English)
- Slezak, M., Kandler, S., Van Veldhoven, P. P., et al. (2019) Distinct mechanisms for visual and motor-related astrocyte responses in mouse visual cortex. *Current Biology*, vol. 29, no. 18, pp. 3120–3127. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.078> (In English)

- Than-Trong, E., Bally-Cuif, L. (2015) Radial glia and neural progenitors in the adult zebrafish central nervous system. *Glia*, vol. 63, no. 8, pp. 1406–1428. <https://doi.org/10.1002/glia.22856> (In English)
- Than-Trong, E., Labusch, M., Mannioui, A. (2020) Mosaic heterochrony in neural progenitors sustains accelerated brain growth and neurogenesis in the Juvenile Killifish *N. furzeri*. *Current Biology*, vol. 30, no. 4, pp. 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.12.046> (In English)
- Than-Trong, E., Ortica-Gatti, S., Mella, S. et al. (2018) Neural stem cell quiescence and stemness are molecularly distinct outputs of the Notch3 signalling cascade in the vertebrate adult brain. *Development*, vol. 145, no. 10, article dev161034. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.161034> (In English)
- Tincer, G., Mashkaryan, V., Bhattarai, P., Kizil, C. (2016) Neural stem/progenitor cells in Alzheimer's disease. *The Yale journal of biology and medicine*, vol. 89, no. 1, pp. 23–35. PMID: 27505014 (In English)
- Urbán, N., Guillemot, F. (2014) Neurogenesis in the embryonic and adult brain: Same regulators, different roles. *Frontiers in cellular neuroscience*, vol. 8, article 396. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00396> (In English)
- Ventura, R. E., Goldman, J. E. (2007) Dorsal radial glia generate olfactory bulb interneurons in the postnatal murine brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 16, pp. 4297–4302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0399-07.2007> (In English)
- Wallraff, A., Köhling, R., Heinemann, U. et al. (2006) The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 20, pp. 5438–5447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0037-06.2006> (In English)



УДК 612.821.2

EDN YVGQJC

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-144-155>

Спонтанные флуктуации электрической активности мозга и инициация движения

М. Е. Курганская^{✉1}, П. Д. Бобров^{1,2}, М. Р. Исаев^{1,2}

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сведения об авторах

Марина Евгеньевна Курганская, SPIN-код: [2062-0710](#), ORCID: [0000-0002-7989-2739](#), e-mail: m-kurg@yandex.ru

Павел Дмитриевич Бобров, SPIN-код: [8479-0487](#), Scopus AuthorID: [54896205200](#), ResearcherID: [D-1123-2014](#), ORCID: [0000-0003-2566-1043](#), e-mail: bobrov.pavel@ihna.ru

Михаил Романович Исаев, SPIN-код: [1112-6161](#), Scopus AuthorID: [57190072330](#), ResearcherID: [AAC-3620-2022](#), ORCID: [0000-0002-3907-5056](#), e-mail: isaev.mikhail@ihna.ru

Для цитирования: Курганская, М. Е., Бобров, П. Д., Исаев, М. Р. (2024) Спонтанные флуктуации электрической активности мозга и инициация движения. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 144–155. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-144-155> EDN YVGQJC

Получена 21 января 2024; прошла рецензирование 22 мая 2024; принята 25 июня 2024.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации №122051700017-2.

Права: © М. Е. Курганская, П. Д. Бобров, М. Р. Исаев (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В исследовании приняли участие 20 здоровых взрослых, выполнявших движение рукой к цели самопроизвольно или по императивному сигналу. Во время выполнения движений у участников регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ). Выделили шесть источников ЭЭГ активности: левая и правая премоторные зоны, дополнительная моторная область, левая и правая первичные моторные зоны и заднетеменная кора. Для этих источников сравнивали ультрамедленные флуктуации потенциала и десинхронизацию в диапазонах альфа и бета, сопровождающие произвольную инициацию движения и инициацию по сигналу. При выполнении самоиницированного движения в премоторных областях наблюдается контралатеральная десинхронизация в альфа-диапазоне за 3000 мс и десинхронизация в бета-диапазоне за 600 мс до начала движения. При выполнении движения по императивному сигналу в премоторных областях наблюдается десинхронизация в бета-диапазоне за 2000 мс до начала движения, что превышает время реакции на императивный сигнал, которое составляет около 800 мс. Десинхронизация в альфа-диапазоне в задней теменной коре происходит за 1300 мс до начала движения. Таким образом, активация премоторных областей и задней теменной коры наблюдается еще до императивного сигнала. Результаты позволяют предположить, что инициация движения наиболее вероятна в определенной фазе спонтанных медленных флуктуаций электрической активности мозга.

Ключевые слова: инициация движения, потенциал готовности, самоиницированное движение, императивный сигнал, ЭЭГ, метод формирования луча, вейвлет-анализ

Spontaneous fluctuations in brain electrical activity and their role in movement initiation

M. E. Kurgansky^{✉1}, P. D. Bobrov^{1,2}, M. R. Isaev^{1,2}

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianova Str., Moscow 117997, Russia

Authors

Marina E. Kurgansky, SPIN: 2062-0710, ORCID: 0000-0002-7989-2739, e-mail: m-kurg@yandex.ru

Pavel D. Bobrov, SPIN: 8479-0487, Scopus AuthorID: 54896205200, ResearcherID: D-1123-2014, ORCID: 0000-0003-2566-1043, e-mail: bobrov.pavel@ihna.ru

Mikhail R. Isaev, SPIN: 1112-6161, Scopus AuthorID: 57190072330, ResearcherID: AAC-3620-2022, ORCID: 0000-0002-3907-5056, e-mail: isaev.mikhail@ihna.ru

For citation: Kurgansky, M. E., Bobrov, P. D., Isaev, M. R. (2024) Spontaneous fluctuations in brain electrical activity and their role in movement initiation. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp.144–155. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-144-155> EDN YVGOJC

Received 21 January 2024; reviewed 22 May 2024; accepted 25 June 2024.

Funding: The work was carried out under the assignment of Ministry of Healthcare of Russian Federation No. 122051700017-2.

Copyright: © M. E. Kurgansky, P. D. Bobrov, M. R. Isaev (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The article reports the results of an experimental research. A sample of 20 apparently healthy individuals performed reaching tasks toward a target either spontaneously or in response to an imperative signal with their EEG recorded. Six independent sources of EEG activity were identified: premotor areas, supplementary motor area, primary motor areas, and the posterior parietal cortex. We compared slow fluctuations in potential and desynchronization of EEG activity in the alpha and beta bands across the independent sources during the initiation of movement in two experimental conditions: cued and self-initiated reaching. Alpha desynchronization and beta desynchronization in the contralateral premotor areas was observed 3,000 ms and 600 ms prior to the start of self-initiated reaching, respectively. In contrast, during cued movement, beta desynchronization in the premotor areas was seen 2,000 ms before movement onset, exceeding the reaction time to the signal (about 800 ms). Additionally, alpha desynchronization in the posterior parietal cortex was recorded 1,300 ms before movement onset. These results suggest that activation of premotor areas and the posterior parietal cortex occurs even before the presentation of the imperative signal. The findings indicate that movement initiation is most likely triggered during a specific phase of spontaneous slow fluctuations in brain electrical activity.

Keywords: movement initiation, readiness potential, self-initiated movement, imperative signal, EEG, beamforming, wavelet analysis

Введение

Среди электрических процессов, наблюдаемых в мозге в связи с управлением движением, значительный интерес у исследователей вызывает потенциал готовности (ПГ) (Armstrong et al. 2018). Это медленно нарастающая негативность, которая наблюдается перед выполнением произвольного движения в центральных и прецентральных регионах коры. Амплитуда ПГ много меньше амплитуды альфа-ритма, и ПГ выявляется при помощи многократного суммирования повторяющихся записей, синхронизированных по моменту начала движения. ПГ разделяется на ранний и поздний компоненты. Ранний компонент (ПГ1) начинается за 1–2 секунды до начала движения и наблюдается в премоторных

зонах мозга, включая дополнительную моторную область (SMA), pre-SMA и переднюю поясную кору (ССА) (Armstrong et al. 2018). Поздний компонент ПГ (ПГ2) начинается примерно за 400 мс до движения и локализован в моторных зонах, достигая максимума в полушарии контралатеральном движению (Cunnington et al. 2005). С. Армстронг с соавторами (Armstrong et al. 2018) предположил, что ПГ1 отражает планирование движения, а ПГ2 отражает процессы, специфичные для конечности, выполняющей движение. В знаменитой работе Либета (Libet et al. 1983) было показано, что ПГ1, наблюдаемый в pre-SMA и SMA, опережает осознанное намерение совершить движение на 400–800 мс. На основе наблюдений за ПГ авторы предположили, что подготовка к совершению

движения начинается до того, как субъект осознает свое намерение двигаться. Такой паттерн активации прослеживается при самоинициированном выполнении движения без внешнего побуждающего сигнала. При выполнении движения по императивному сигналу время между сенсорным сигналом и началом моторного ответа — время реакции (ВР) — лабильно и зависит от целого ряда факторов. Различия ВР в зависимости от сенсорной модальности невелики: 100–200 мс для реакции на свет и 120–150 мс — на звук (Gelmgoltz 1923). ВР существенно зависит от сложности требуемого движения (Rhodes et al. 2004). Если в качестве моторного ответа используется движение, требующее пространственной точности, то ВР оказывается близко к 500 мс (Gálvez-García et al. 2018). Когда движение необходимо выбрать в зависимости от предъявляемого сигнала, ВР тем больше, чем больше альтернатив предоставляет задача для выбора (Proctor, Schneider 2018). В то же время, длительность ПГ относительно стабильна, и ранний компонент начинается за 1–2 секунды до начала движения, что зачастую превышает ВР. То есть ПГ не может служить маркером инициации движения, выполняемого по императивному сигналу, так как начинается раньше, чем подается сигнал. Это противоречие разрешается предположением, что инициация произвольного движения более вероятна во время негативной фазы ультрамедленного колебания в дельта-диапазоне (0,01–0,2 Гц) (Schmidt et al. 2016). Ранний компонент потенциала готовности с латентностью около 2 сек может проявляться благодаря многократному накоплению записей просто потому, что на фоне негативной фазы медленных колебаний происходит больше инициаций движения, чем во время позитивной. Процессы управления движением в мозге проявляются в изменении ритмической электрической активности в диапазонах альфа и бета (Pfurtscheller, Lopes da Silva 1999). Более того, сравнение амплитуды высокочастотных колебаний от 1 до 40 Гц с фазой ультрамедленных флуктуаций электрического потенциала 0,01–0,1 Гц показало, что в фазе роста медленного потенциала наблюдается повышение амплитуды в диапазонах 1–40 Гц, а на фоне снижения медленного потенциала — более низкие амплитуды в диапазоне 1–40 Гц.

В настоящей работе исследуется электроэнцефалограмма (ЭЭГ) во время инициации и выполнения одного и того же движения, совершаемого по императивному сигналу или без императивного сигнала в произвольный момент времени по собственному выбору участника.

Методика

В исследовании приняли участие 20 испытуемых: 11 женщин и 9 мужчин. Средний возраст испытуемых составил 24,9 (20,0–29,5) лет. Эксперименты проводились в 2017 году как часть большого проекта, посвященного исследованию возможности непрерывного управления движением курсора или манипулятора по сигналам ЭЭГ.

Экспериментальная установка

Экспериментальная установка использовалась во многих экспериментальных ситуациях (Kurganskaya et al. 2024).

Участник исследования сидел в кресле с подлокотниками и небольшой столешницей, размещенной перед грудью. Перед ним на расстоянии вытянутой руки был вертикально установлен прозрачный экран, на котором размещались пространственные цели — кружки диаметром 2 см. За прозрачным экраном был размещен монитор компьютера. Монитор во время эксперимента был однотонным серым. Белые линии разделяли монитор на 5 прямоугольных полей, каждое из которых оказывалось в проекции одной из мишеней, если смотреть на них с позиции участника. Каждое поле разделяла пополам тонкая белая вертикальная линия. Цвет правого или левого полуполя в каждом из полей мог изменяться с серого на зеленый. Поле соответствовало цели, к которой нужно двигаться, полуполе — руке, которой нужно совершать движение (левой или правой). Процедура эксперимента описывается далее.

Во время исследования регистрировали движения рук участника, для чего использовали электромагнитную систему пространственного трекинга Polhemus G4 (Polhemus inc., США). Сенсоры системы располагались на тыльной стороне ладони, предплечье, плече и акромионе левой и правой руки. Еще один сенсор располагался на площадке, куда нужно было возвращать руку после движения. Перед началом всех экспериментальных сессий положение каждой из целей на прозрачном экране измеряли при помощи отдельного сенсора. Таким образом, в системе координат трекера помимо координат сенсоров, установленных на сегментах тела, были доступны координаты стартовой площадки и всех целей.

Регистрировали также электроэнцефалограмму и электроокулограмму (ЭОГ). Для регистрации ЭЭГ и ЭОГ использовали 48-канальный усилитель NVX52 («Медицинские компьютерные системы», Россия), 44 отведения

регистровали ЭЭГ, еще 4 — ЭОГ. ЭЭГ-отведения были установлены на позициях Fp1, Fp2, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, Fc5, Fc3, Fc1, Fcz, Fc2, Fc4, Fc6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, Cp5, Cp3, Cp1, Crz, Cr2, Cr4, Cr6, P7, P5, P1, Pz, P2, P6, P8, Po7, Po3, Poz, Po4, Po8, O1, O2. В качестве референта использовали сигнал от заземленного канала Az. Окулограмму регистрировали при помощи четырех электродов, приклеенных слева и справа, а также под глазами испытуемого на расстоянии 5 мм от глаз. Частота дискретизации была равна 500 Гц.

Экспериментальная процедура

Указательные пальцы обеих рук участника исследования лежали на стартовой позиции, которая была отмечена прямоугольником на столешнице. Двигательная задача заключалась в том, что человек, подняв руку со стартовой позиции, протягивал ее вперед до контакта пальцем с одной из целей. После контакта с целью руку нужно было вернуть на стартовую позицию.

Это движение выполнялось в двух условиях. В одной сессии участник протягивал левую или правую руку к любой цели по своему выбору в произвольный момент времени — самоиницированное движение. В другой сессии движение выполнялось по императивному сигналу, который одновременно служил инструкцией. В одном из полей, соответствующем определенной цели, цвет правого или левого полуполя менялся на зеленый, что означало инструкцию протянуть к соответствующей цели правую или левую руку. Последовательность сессий самоиницированного движения и движения по императивному сигналу была случайной.

Также в начале каждой записи испытуемый должен был следить взглядом за перемещающимся кружком на экране монитора в течение 40 сек.

Определение временных параметров движения

В качестве рабочей точки использовали сенсор, расположенный на тыльной стороне ладони. Собственно движением считались моменты времени, когда величина скорости перемещения рабочей точки составляла не менее 5% от максимальной. Таким образом, для движения по императивному сигналу было вычислено время реакции (ВР) как время между предъявлением сигнала и началом движения. Для обоих экспериментальных условий была вычислена длительность движения от старта до цели, то есть время от подъема руки со стартовой позиции до касания цели.

Для сравнения времени реакции и времени движения применяли парный *t*-тест с поправкой Бенджамина-Хохберга к соответствующим величинам, усредненным для каждого испытуемого по всем попыткам движения в сессии с определенным условием.

Обработка ЭЭГ и ЭОГ

Блок-схема обработки сигнала представлена на рисунке 1.

Записи ЭЭГ и ЭОГ обрабатывали в среде Matlab. Сырые записи были отфильтрованы в диапазонах 0,1–40 Гц при помощи КИХ-фильтра и режекторного фильтра для подавления составляющей 50 Гц. Для компенсации задержки фильтрации использовали двунаправленную фильтрацию. Отфильтрованные записи обеих экспериментальных условий каждой сессии объединяли. Объединенный сигнал при помощи метода Infomax (Lee et al. 1999) раскладывали на независимые компоненты. Далее компоненты сигнала были отсортированы в порядке убывания дисперсий активности во время слежения взглядом за движущимся кружком и во время выполнения остальных задач сессии. Из восстановленного сигнала были исключены первые шесть компонентов: четыре ЭОГ-канала и каналы Fp1 и Fp2.

Описанный способ является эффективным средством удаления глазодвигательных артефактов (см., например, раздел 3 обзора Hramov et al. 2021). Очищенные от глазодвигательных артефактов восстановленные сигналы обрабатывали при помощи фильтра верхних частот, пропускающего частоты не ниже 5 Гц для каждого экспериментального условия. После объединения отфильтрованных записей для обоих экспериментальных условий с использованием уже упомянутого алгоритма Infomax получали новое разложение на независимые компоненты. При помощи топографических карт визуально отбирали те компоненты, активность которых можно отнести к зонам интереса: левой или правой первичной сенсомоторной области (M1L и M1R), левой или правой вентральной премоторной коре (PrmL и PrmR), дополнительной моторной области (SMA), задней теменной коре (PPC). Переход к независимым компонентам осуществлялся для того, чтобы разделить на каждом канале вклад ритмов одного частотного диапазона, но разной локализации (Hobson et al. 2017; Mitiureva et al. 2023).

На данный момент нет общепринятых эффективных алгоритмов для автоматической привязки независимых компонент к определенным областям мозга. Эту привязку производили

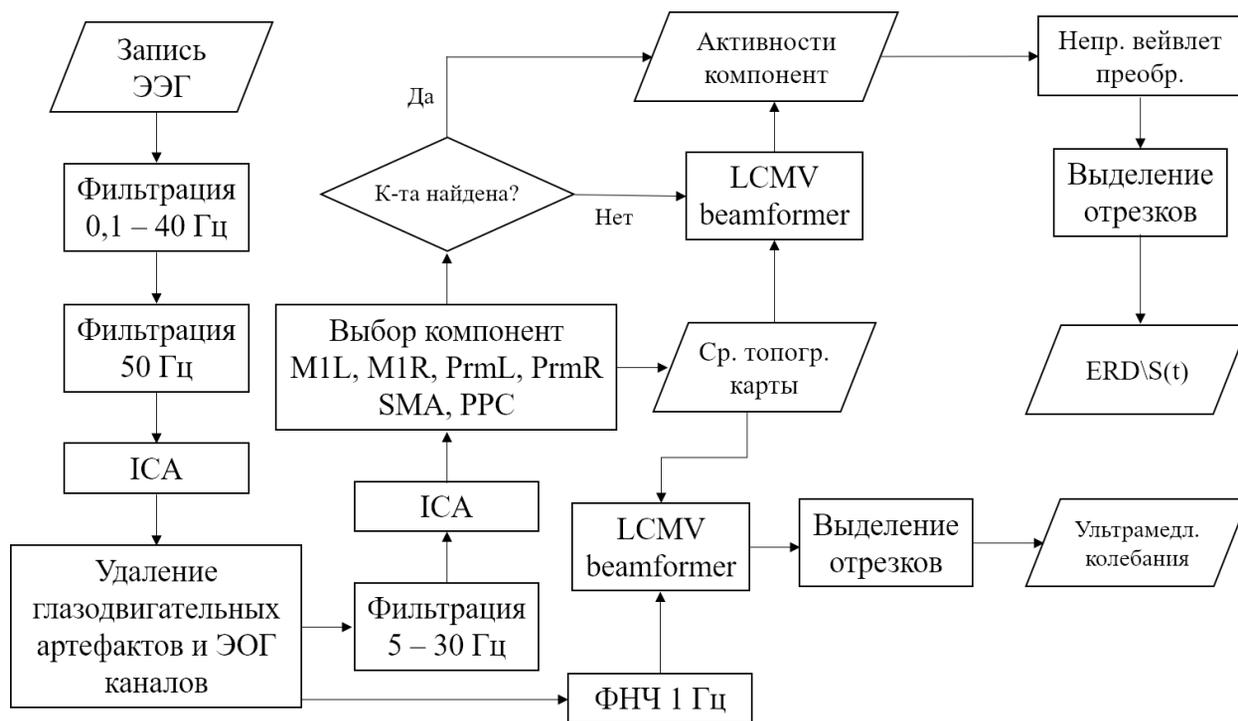


Рис. 1. Алгоритм обработки сигнала. ICA — разложение на независимые компоненты, ФНЧ — фильтр низких частот, LCMV beamformer — алгоритм формирования луча. Ср. топогр. карты — усредненные топографические карты. ERD\S(t) — зависимость величины синхронизации\десинхронизации ЭЭГ от времени на выбранных отрезках

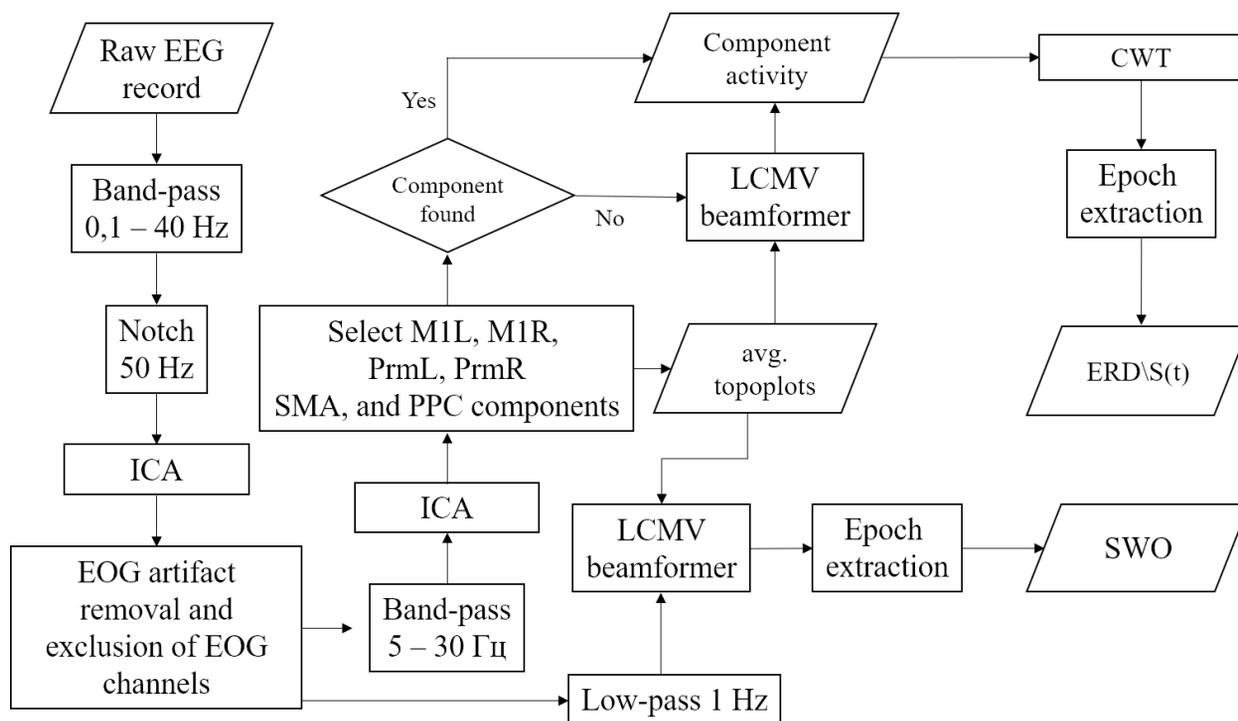


Fig. 1. Signal processing pipeline. ICA — independent component analysis; LCMV beamformer — linear constraint minimum variance beamformer; CWT — continuous wavelet transform; SWO — slow wave oscillations

на основе сходства найденных компонент с уже описанными компонентами, источники которых были локализованы в указанных областях при помощи решения обратной задачи ЭЭГ с использованием индивидуальных моделей головы (Frolov et al. 2017; 2020). Если для какой-то записи не удавалось найти компоненту определенного типа, то для оценки ее активности использовали технику формирования луча (LCMV beamforming) (Grosse-Wentrup et al. 2009) с усредненной топографией всех найденных компонент данного типа для других записей. Эта техника позволяет по заданной топографической карте компоненты оценить ее активность как линейную комбинацию сигналов на разных каналах. Метод формирования луча основан на предположении, что регистрируемый сигнал является суперпозицией сигналов от нескоррелированных источников. Показано, что метод имеет достаточную точность и хорошее пространственное разрешение (Jaiswal et al. 2020).

При анализе ультрамедленных колебаний записи, очищенные от глазодвигательных артефактов, пропускали через фильтр нижних частот с частотой среза 1 Гц, а активности выбранных источников вычисляли при помощи метода формирования луча. Выбирали отрезки записи от 5 сек до начала движения до 4 сек после начала движения. В качестве базового значения, которое вычиталось из сигнала на отрезке, брали среднюю величину потенциала на интервале 5–2,5 сек до начала движения. Полученные кривые усредняли для каждого участника, условия и типа источника. Значимость отличия величины ультрамедленных колебаний от базового уровня определяли при помощи кластерного пермутационного теста, при каждой перестановке которого изменялся знак случайно выбранных кривых. В качестве теста для определения значимых кластеров использовали двухсторонний t-тест с уровнем значимости 0,05. Весом кластера считали сумму статистик всех его точек.

При анализе степени синхронизации и десинхронизации ритмической активности (ERD\S) в диапазонах альфа и бета к активностям независимых компонент было применено непрерывное вейвлет-преобразование с использованием быстрого алгоритма, предложенного в работе (Arts, van den Broek 2022). Использовали комплексный вейвлет Морле. Максимальный и минимальный масштаб вейвлета вычисляли, исходя из частотной полосы интереса: от 5 до 30 Гц. Для этого использовали таблицу соответствия между масштабом и частотой,

полученную при помощи функции `scal2freq` среды Matlab. Преобразование применяли ко всей записи, после чего были выбраны эпохи от –5 сек до 3 сек относительно начала движения. После этого оценивали зависимость мощности в диапазонах альфа (от 8 до 13 Гц) и бета (от 13 до 30 Гц) от времени. Мощность сигнала в момент времени t вычисляли как сумму абсолютных значений коэффициентов вейвлет-преобразования, соответствующих выбранной частотной полосе. Для оценки степени синхронизации или десинхронизации активности за базовый уровень, p_{base} , брали среднюю мощность в отрезке от –5 сек до –2,5 сек для эпох, выровненных относительно начала движения. Степень (де)синхронизации оценивали как:

$$ERD(t) = \left(\frac{p(t)}{p_{base}} - 1 \right) * 100\%,$$

где $p(t)$ — оценка мощности сигнала в момент времени t в выбранном диапазоне. Значения ERD больше 0 означают синхронизацию, меньше 0 — десинхронизацию. Полученные величины усредняли для каждого участника, условия и типа источника.

Результаты

Для одного из участников показания базового сенсора оказались не валидными из-за его выхода из полусферы трекера, в которой происходит корректная регистрация ориентации сенсоров. Поэтому соответствующие данные были исключены из анализа. Всего было проанализировано 57 записей 19 участников — по две записи с движениями по императивному сигналу и одной с самостоятельной инициацией движений.

Время реакции

Время реакции от императивного сигнала до начала движения при выполнении движения левой рукой составляло 780 ± 295 мс, правой — 765 ± 345 мс. Различия ВР для правой и левой руки оказались незначимы. Если использовать для определения начала движения порог в 2,5%, то сдвиг составит $-18,3 \pm 5$ мс, а если 10%, то — $24,1 \pm 6$ мс. Величина таких систематических сдвигов и их вариабельность малы по сравнению со средними временами реакции и их вариабельностью, поэтому выбранный порог 5% можно считать адекватным.

Время движения

Средние значения времени движения составили 1020 ± 204 мс по императивному сигналу

и 758 ± 136 мс для самоиницированного движения.

Парный *t*-тест показал, что среднее время движения при наличии императивного сигнала достоверно короче, чем при самостоятельной инициации движения ($p = 0,00016$, $t = -4,2165$, $df = 36$).

ЭЭГ

На рисунке 2 приведены топографические карты, на основе которых искали предполагаемые источники активности при помощи метода формирования луча.

Ультрамедленные колебания

На рисунке 3 I показаны изменения потенциала источников с частотой 0,1–1 Гц. Прямоугольниками выделены участки, где средняя кривая соответствующего цвета значимо ($p < 0,05$) отличается от нуля (нулевой уровень указан горизонтальной пунктирной линией), разброс

вокруг кривой — ошибка среднего. Уровень значимости определен при помощи пермутационного теста. По рисункам видно, что значимые отклонения потенциала наблюдаются за три секунды до начала движения, как при выполнении самоиницированного движения (рис. 3 I A, B), так и при выполнении движения по императивному сигналу (рис. 3 I C, D). Такие отклонения отмечаются в Prm и M1. За две секунды до начала движения по императивному сигналу заметно отклонение потенциала в PPC, а также в SMA как в случае самоиницированного, так и в случае инициированного по сигналу движения.

Альфа-диапазон

При совершении движения без внешнего императивного сигнала видна десинхронизация Prm. Первой наступает ERD контрлатеральная движению Prm. На рисунке 3 II A, B заметна ERD в PrmR за 1,5 сек до инициации движения

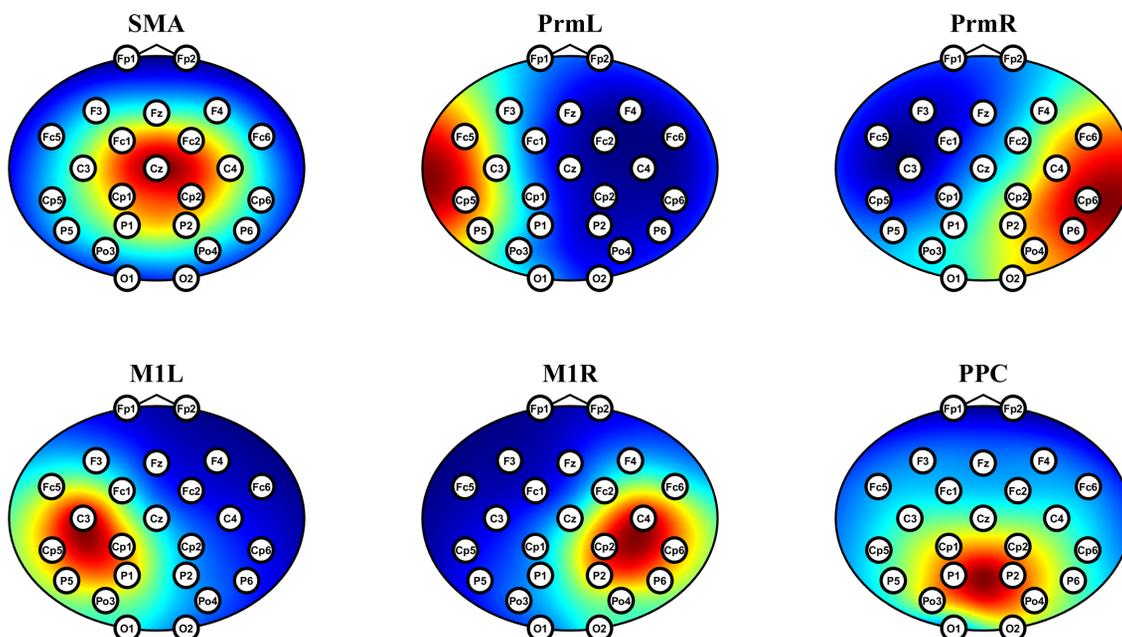


Рис. 2. Топографические карты выбранных источников. Приведены топографические карты источников, использованные при формировании луча. Также показаны выборочные позиции электродов. Красные области соответствуют максимальному вкладу в ЭЭГ-сигнал, синие — минимальному. Обозначения:

M1L — первичная сенсомоторная область левого полушария (представительство руки), M1R — первичная сенсомоторная область правого полушария, SMA — дополнительная моторная область, PrmL — вентральная премоторная кора левого полушария, PrmR — вентральная премоторная кора правого полушария, PPC — задняя теменная кора

Fig. 2. Topographic maps of the selected EEG source. The topographic maps used for beamforming are shown, along with the positions of selected EEG electrodes. Red areas indicate regions with the maximal contribution to the EEG signal, blue areas represent regions with the minimal contribution. M1L — primary somatosensory area of the left hemisphere (hand representation area); M1R — primary somatosensory area of the right hemisphere; SMA — supplementary motor area; PrmL — ventral premotor area of the left hemisphere; PrmR — ventral premotor area of the right hemisphere; PPC — posterior parietal cortex

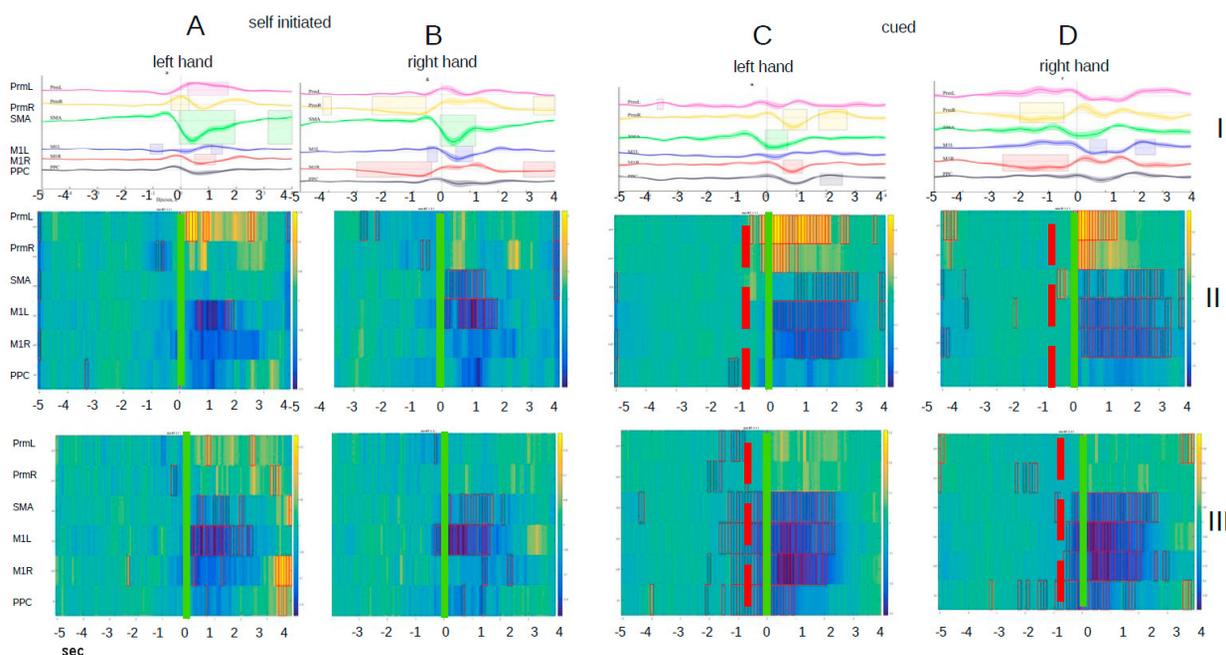


Рис. 3. Изменение электрической активности источников до и во время выполнения движений. Верхний ряд (I) — зависимость от времени ультрамедленных флуктуаций потенциала источников. Прямоугольниками выделены участки, где средняя кривая того же цвета достоверно отличается от нуля (нулевой уровень указан горизонтальной пунктирной линией), разброс вокруг кривой — ошибка среднего. Второй ряд (II) — Вейвлет трансформации источников в альфа-диапазоне. Нижний ряд (III) — Вейвлет трансформации источников в бета-диапазоне. Первая и вторая колонки — самоиницированное движение левой — А и правой рукой — В. Третья и четвертая колонки — движение по императивному сигналу левой — С и правой рукой — D. Красными рамками выделены отрезки, где мощность значимо отличается от фоновых значений. Вертикальная зеленая линия соответствует началу движения. Красная штриховая вертикальная линия отмечает приблизительное положение сигнала

Fig. 3. Changes in EEG source activity before and during movement execution. Upper row, part I: ultra-slow oscillations in selected areas. Solid lines represent grand averages and the scatter around the curve represents the mean error. Rectangles indicate intervals where the potential significantly differs from baseline denoted by the horizontal dashed line. Bottom row, part II: wavelet alpha band power. Part III: wavelet beta band power. Column A — self-initiated left hand movements; column B — self-initiated right hand movements; column C — cued left hand movements; column D — cued right hand movements. Red frames indicate epochs where band power differs significantly from baseline. Red vertical dashed line indicates average cue onset

левой рукой и в PpmL за 3 секунды до начала движения правой рукой. В случае движения правой рукой можно видеть также ERD ипсилатеральной Ppm, которая присоединяется к контрлатеральной за 1,5 сек до начала движения и достигает значимости за одну секунду. В M1 снижение амплитуды, впрочем, не достигающее уровня значимости, можно визуальнo заметить сначала в контрлатеральном движении полушария, примерно за секунду до начала движения. ERD ипсилатеральной M1 заметны только с началом движения. Впрочем, уровень значимости достигается только после начала движения и только в M1L. Во время движения наблюдается также десинхронизация в SMA, продолжающаяся примерно 150 мс и достигающая значимости при движении правой рукой.

Десинхронизация PPC при самоиницированном движении не достигла уровня значимости, но отчетливо была заметна на участке 500–1500 мс от начала движения.

При анализе данных, полученных при совершении движения по сигналу, в качестве нулевой отметки, относительно которой усреднялись все записи, использовано начало движения. Приблизительное положение сигнала показано штриховой вертикальной чертой. Значимая десинхронизация PPC при движении левой рукой заметна до сигнала (рис. 3 II C). Десинхронизация M1 достигает уровня значимости с началом движения и продолжается на протяжении всего движения и даже дольше, до 4 сек. Примечательно, что десинхронизация билатеральна, асимметрия отсутствует, что

подтверждает перестановочный тест, показывающий отсутствие достоверной разницы в значениях ERD. Десинхронизация SMA наблюдается после начала движения, достигая значимости через 300–800 мс после начала десинхронизации M1. Десинхронизация SMA устойчивая и длительная, продолжается после завершения движения (рис. 3 II C, D).

Бета-диапазон

В целом паттерн ERD в бета-диапазоне сходен с паттерном для альфа-диапазона. В некоторых случаях десинхронизация достигает значимости только для одного из диапазонов, но разнонаправленного эффекта нигде нет.

При выполнении движения без сигнала обращает на себя внимание кратковременная десинхронизация областей Prm за 0,5 сек до начала движения строго контралатерально руке, выполняющей движение (рис. 3 III A, B). Десинхронизация M1 в контралатеральном полушарии начинается за 300–400 мс до начала движения, хотя в случае левой руки достигает уровня значимости только с началом движения. При движении левой рукой, так же как и для альфа-диапазона, после начала движения присоединяется десинхронизация ипсилатеральной (левой) M1. Десинхронизация SMA наступает примерно на 500 мс позже, чем десинхронизация контралатеральной M1. Десинхронизация ПК достигает значимости еще позже, через 700 мс после начала движения.

При выполнении движения по сигналу как правой, так и левой рукой, ERD в Prm и PPC предвзвешивает сигнал существенно, более чем на секунду (рис. 3 III C, D). ERD в M1 и SMA начинаются и заканчиваются практически одновременно, достигая значимости для движения левой рукой за 1,5 сек до начала движения, то есть до подачи сигнала. При этом асимметрия десинхронизации M1 отсутствует и по величине, что подтверждается и статистическим тестом — достоверной разницы в величине ERD между левой и правой M1 в бета-диапазоне не обнаружено.

Обсуждение

В работе С. Монто с соавторами (Monto et al. 2008) высказано предположение о связи медленного потенциала в центральных регионах коры и амплитуды ЭЭГ в диапазонах 1–40 Гц. Было показано, что на участках роста потенциала происходит повышение амплитуды высокочастотных компонент ЭЭГ, или синхронизация, а на участках понижения потенциала — десин-

хронизация. В настоящей работе визуальное сопоставление изменений ЭЭГ в разных частотных диапазонах показывает, что заметная синхронизация и десинхронизация в альфа- и бета-диапазонах наблюдаются на тех временных отрезках, где происходят изменения ультрамедленного потенциала, а не там, где он достигает максимального или минимального значения. Это не противоречит работе С. Монто (Monto et al. 2008).

Для Prm и SMA на тех участках, где кривая медленного потенциала поднимается, происходит десинхронизация. На участках, где кривая идет вниз, напротив, видна синхронизация. Иногда (де)синхронизация достигает значимости в каком-нибудь из высокочастотных диапазонов, иногда нет.

Для PPC направление изменений обратное. Можно заметить, что на участках снижения кривой потенциала происходит ERD. С учетом того, что знак потенциала зависит от выбора референтного электрода, а для источников, полученных при помощи метода независимых компонент или процедуры формирования луча, назначается произвольно, мы можем предположить, что ERD/S связано с изменением потенциала, не уточняя о знаке этой связи.

Для M1 моментов значимой десинхронизации до начала движения немного. Тем не менее при выполнении самоиницированного движения за одну секунду до начала движения можно заметить снижение амплитуды в диапазонах альфа и бета на тех участках, где кривая потенциала идет вниз. Эти связи перестают работать с началом движения, где изменения потенциала M1L и M1R разнонаправлены, а десинхронизация оказывается билатеральной.

Такие наблюдения не позволяют однозначно связать ультрамедленные отклонения потенциала источников с их активностью в более высокочастотных диапазонах. По-видимому, эти два параметра, будучи скоррелированы в состоянии покоя, не являются взаимообусловленными, и локальная функциональная система, обеспечивающая управление движением, включает в себя активацию, независимую от фазы медленного потенциала.

Управление движением связано со снижением амплитуды периодического изменения электрического потенциала на частотах диапазонов альфа (7–12 Гц) и бета (13–20 Гц), то есть с десинхронизацией, локализованной в сенсомоторных областях (Pfurtscheller, Lopes da Silva 1999).

В настоящей работе паттерн десинхронизации при совершении самоиницированного движения в целом соответствует описанному в литературе.

В работе (Desmurget, Sirigu 2009) показано, что намерение совершить движение и осознание совершаемого движения опираются на сеть взаимосвязанных областей мозга, включающую заднюю теменную кору, дополнительную моторную область и премоторную кору. Так же, как и по данным (Pfurtscheller, Lopes da Silva 1999), в нашей работе подавление ритма начинается приблизительно за две секунды до начала движения в области роландовой борозды контралатерально активной конечности. Среди источников, выделенных в нашей работе, вблизи центральной борозды находятся Prm и M1. Активация за 2–3 сек до начала движения начинается с премоторных областей, потом появляется в первичных моторных областях, причем десинхронизация в контралатеральной M1 наступает за 500 мс до начала движения, а с началом движения присоединяется ипсилатеральная M1. Ряд работ показывает, что в контроле мультисенсорного согласования во время движения участвует теменная доля и дополнительная моторная область (Zama et al. 2019). По нашим данным, десинхронизация PPC заметна уже за секунду до начала движения, а подавление ритма в SMA — только после начала движения. Через 1–2 сек после окончания движения значения мощности ритма во всех источниках возвращаются к своим значениям в покое, что также соответствует данным, описанным в литературе (Pfurtscheller et al. 2000).

Медленные флуктуации потенциала при совершении самоиницированного движения в настоящей работе можно сопоставить с потенциалом готовности. Отклонения потенциала в SMA и в некоторых случаях в Prm и M1, которые можно заметить уже за две секунды до начала движения, соответствуют раннему компоненту или ПГ1 (Armstrong et al. 2018). Примерно за 700 мс до начала движения происходит изменение наклона всех кривых. Для PPC и для M1 при движении левой рукой это первое заметное отклонение кривой от среднего положения. Для тех источников, потенциал которых был уже значительно удален от среднего, мы видим поворот, изменение наклона кривой. Это событие можно ассоциировать с поздним компонентом ПГ2 (Cunnington et al. 2005).

Отдельного обсуждения заслуживают паттерны десинхронизации и изменения потенциала источников при выполнении движения по императивному сигналу. Подача сигнала происходит примерно за 800 мс до начала движения. Паттерн флуктуаций потенциала при выполнении движения по сигналу оказывается сходен с тем, который получен при выполнении самоиницированного движения, а, следовательно,

наш ПГ1 начинается до сигнала и не может быть связан с ним.

Десинхронизация источников также происходит до подачи сигнала. На рисунке 3 II и III C, D примерное положение императивного сигнала показано красной штриховой линией. Значимая десинхронизация в PPC прослеживается за 200 мс до сигнала в альфа-диапазоне и за 1500 мс в бета-диапазоне. В бета-диапазоне также за 1500 мс видна десинхронизация Prm. Такой эффект можно наблюдать, только если использовать в качестве нулевой отметки начало движения. Если в качестве нулевой отметки рассматривать императивный сигнал, то десинхронизация до императивного сигнала выражена гораздо слабее и не достигает уровня значимости, зато отчетливо видна десинхронизация после императивного сигнала (Kurganska et al. 2024). Причем в альфа-диапазоне прослеживается направление активации, обратное тому, которое наблюдается при самоиницированном движении: сначала через 400 мс PPC, затем M1 и только через 500–1000 мс SMA.

Результаты работы позволяют предположить, что инициация движения происходит в результате суперпозиции по меньшей мере двух процессов.

Первый процесс — это спонтанные медленные (0,01–0,1 Гц) псевдопериодические флуктуации потенциала и мощности периодической электрической активности в более высоких диапазонах. Мы обнаружили эти флуктуации в премоторных и дополнительных моторных областях, в заднетеменных областях. Инициация движения наиболее вероятна в определенной фазе этих флуктуаций, как и предполагается в работе Шмидта с соавторами (Schmidt et al. 2016).

Второй процесс связан непосредственно с запуском движения и специфичен для конечности, выполняющей движение. Причем в случае самоиницированного движения и в случае реакции на императивный сигнал этот процесс организован по-разному. На это косвенно указывает различие во времени выполнения движения, которое длиннее для самоиницированного движения. Маркеры этого процесса локализованы в первую очередь в первичной моторной области, контралатеральной движению. Императивный сигнал в этом случае играет роль открытого шлюза. Можно предположить, что этим объясняется и разброс времени реакции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Эксперименты были одобрены этической комиссией ИВНД и НФ РАН.

Ethics Approval

The experiments were approved by ethics committees of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences.

Вклад авторов

а. Курганская Марина Евгеньевна — идея эксперимента, протокол эксперимента, проведение экспериментов, обработка данных и статистический анализ, обсуждение результатов, подготовка рукописи;

б. Бобров Павел Дмитриевич — идея эксперимента, протокол эксперимента, обработка

данных и статистический анализ, обсуждение результатов;

в. Исаев Михаил Романович — протокол эксперимента, создание экспериментальной установки и ее программной части, проведение экспериментов, обработка данных и статистический анализ, обсуждение результатов.

Author Contributions

a. Marina E. Kurgansky conceived the experimental design, conducted the experiments, contributed to the development of the experimental protocol, performed data analysis, interpreted the results, and prepared the manuscript;

b. Pavel D. Bobrov conceived the experimental design, contributed to the development of the experimental protocol, performed data analysis, and interpreted the results;

c. Mikhail R. Isaev developed the experimental setup and software, conducted the experiments, contributed to the development of the experiment protocol, performed data analysis, and interpreted the results.

References

- Armstrong, S., Sale, M. V., Cunnington, R. (2018) Neural oscillations and the initiation of voluntary movement. *Frontiers in Psychology*, vol. 9, article 2509. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02509> (In English)
- Arts, L. P., van den Broek, E. L. (2022) The fast continuous wavelet transformation (fCWT) for real-time, high-quality, noise-resistant time–frequency analysis. *Nature Computational Science*, vol. 2, no. 1, pp. 47–58. <https://doi.org/10.1038/s43588-021-00183-z> (In English)
- Cunnington, R., Windischberger, C., Moser, E. (2005) Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action: Studies of time-resolved event-related functional MRI. *Human Movement Science*, vol. 24, no. 5-6, pp. 644–656. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2005.10.001> (In English)
- Desmurget, M., Sirigu, A. (2009) A parietal-premotor network for movement intention and motor awareness. *Trends in cognitive sciences*, vol. 13, no. 10, pp. 411–419. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.08.001> (In English)
- Frolov, A., Aziatskaya, G., Bobrov, P. et al. (2017) Electrophysiological brain activity during the control of a motor imagery-based brain–computer interface. *Human Physiology*, vol. 43, no. 5, pp. 501–511. <https://doi.org/10.1134/S036211971705005X> (In English)
- Frolov, A., Bobrov, P., Biryukova, E. et al. (2020). Using multiple decomposition methods and cluster analysis to find and categorize typical patterns of EEG activity in motor imagery brain–computer interface experiments. *Frontiers in Robotics and AI*, vol. 7, article 88. <https://doi.org/10.3389/frobt.2020.00088> (In English)
- Gálvez-García, G., Albayay, J., Rehbein, L. et al. (2018) Response inhibition as a function of movement complexity and movement type selection. *Frontiers in Psychology*, vol.9, article 2290. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02290> (In English)
- Gelmgoltz, K. (1923) *Skorost' rasprostraneniya nervnogo vozbuzhdeniya [Excitation propagation velocity]*. Moscow: Politizdat Publ., 134 p. (In Russian)
- Grosse-Wentrup, M., Liefhold, C., Gramann, K. et al. (2009) Beamforming in noninvasive brain–computer interfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, no. 4, pp. 1209–1219. <https://doi.org/10.1109/TBME.2008.2009768> (In English)
- Hramov, A. E., Maksimenko, V. A., Pisarchik, A. N. (2021) Physical principles of brain–computer interfaces and their applications for rehabilitation, robotics and control of human brain states. *Physics Reports*, vol. 918, pp. 1–133. <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2021.03.002> (In English)
- Hobson, H. M., Bishop, D. V. M. (2017) The interpretation of mu suppression as an index of mirror neuron activity: past, present and future. *Royal Society Open Science*, vol. 4, no. 3, article 160662. <https://doi.org/10.1098/rsos.160662> (In English)

- Jaiswal, A., Nenonen, J., Stenroos, M. et al. (2020) Comparison of beamformer implementations for meg source localization. *NeuroImage*, vol. 216, article 116797. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116797> (In English)
- Kurganskaya, M. E., Isaev, M. R., Bobrov, P. D. (2024) Dinamika sinkhronizatsii i desinkhronizatsii EEG pri vypolnenii real'nogo i myslen'nogo dvizheniya ruki, napravlennogo k vidimoi tseli [Dynamics of EEG synchronization and desynchronization performing real and imagined hand reaching]. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti imeni I. P. Pavlova*, vol. 74, no. 2, pp. 210–222. <https://doi.org/10.31857/S0044467724020069> (In Russian).
- Lee, T.-W., Girolami, M., Sejnowski, T. J. (1999) Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian and supergaussian sources. *Neural computation*, vol. 11, no. 2, pp. 417–441. <https://doi.org/10.1162/089976699300016719> (In English)
- Libet, B., Gleason, C. A., Wright, E. W., Pearl, D. K. (1983). Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential): The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain*, vol. 106, no. 3, pp. 623–642. <https://doi.org/10.1093/brain/106.3.623> (In English)
- Mitiureva, D., Bobrov, P., Rebreikina, A., Sysoeva, O. (2023) An inclusive paradigm to study mu-rhythm properties. *International Journal of Psychophysiology*, vol. 190, pp. 42–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.05.353> (In English)
- Monto, S., Palva, S., Voipio, J. et al. (2008) Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 33, pp. 8268–8272. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1910-08.2008> (In English)
- Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F. H. (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, no. 11, pp. 1842–1857. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00141-8) (In English)
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Krausz, G. (2000) Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, no. 10, pp. 1873–1879. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00428-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00428-4) (In English)
- Proctor, R. W., Schneider, D. W. (2018) Hick's law for choice reaction time: A review. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, vol. 71, no. 6, pp. 1281–1299. <https://doi.org/10.1080/17470218.2017.1322622> (In English)
- Rhodes, B. J., Bullock, D., Verwey, W. B. et al. (2004) Learning and production of movement sequences: Behavioral, neurophysiological, and modeling perspectives. *Human Movement Science*, vol. 23, no. 5, pp. 699–746. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2004.10.008> (In English)
- Schmidt, S., Jo, H. G., Wittmann, M., Hinterberger, T. (2016) “Catching the waves” — slow cortical potentials as moderator of voluntary action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 68, pp. 639–650. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.023> (In English)
- Zama, T., Takahashi, Y., Shimada, S. (2019). Simultaneous EEG-NIRS measurement of the inferior parietal lobule during a reaching task with delayed visual feedback. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 13, article 301. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00301> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 37.032:796

EDN UCPWIF

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-156-166>

Реакции висцеральных систем и результативность выполнения заданий в модели комбинированной умственной и физической деятельности у лиц с различным исходным функциональным состоянием

И. Б. Сиваченко ¹, О. А. Любашина¹

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Иван Борисович Сиваченко, SPIN-код: 4049-8950, Scopus AuthorID: 55882139900, ResearcherID: AAC-8883-2022, ORCID: 0000-0001-8548-8823, e-mail: avans_d@mail.ru

Ольга Анатольевна Любашина, SPIN-код: 5257-4057, Scopus AuthorID: 6505777191, ResearcherID: A-6241-2017, ORCID: 0000-0002-6296-4628, e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

Для цитирования: Сиваченко, И. Б., Любашина, О. А. (2024) Реакции висцеральных систем и результативность выполнения заданий в модели комбинированной умственной и физической деятельности у лиц с различным исходным функциональным состоянием. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 156–166. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-156-166> EDN UCPWIF

Получена 16 мая 2024; прошла рецензирование 3 июля 2024; принята 29 июля 2024.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8) с использованием материально-технической базы компании ООО «Таулаб».

Права: © И. Б. Сиваченко, О. А. Любашина (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. В настоящее время модели комбинированной умственной и физической деятельности активно внедряются как в диагностических, так и в коррекционных целях. Диагностические процедуры, основанные на сочетании умственной и физической нагрузок, позволяют оценить в первую очередь интегративные процессы, которые имеют решающее значение в обеспечении результативности деятельности человека, в том числе в профессиональной сфере. В клинической практике такие методики используют с целью выявления и последующей коррекции дефицита или нарушения различных функций. Вместе с тем свойства модели комбинированной умственной и физической деятельности при ее реализации на разных физиологических уровнях не до конца ясны. Целями представленной работы стали 1) изучение особенностей реакций висцеральных систем при моделировании комбинированной умственной и физической нагрузки в зависимости от исходного функционального состояния индивидуума и 2) оценка изменений в результативности выполнения умственных заданий под влиянием физической компоненты. По результатам проведенного исследования отмечены разнонаправленные, в зависимости от исходного функционального состояния, реакции висцеральных функций на выполнение процедуры комбинированной деятельности, что предположительно связано с активным перераспределением физиологических ресурсов. Показан достоверный эффект улучшения результативности выполнения когнитивных заданий в условиях физической деятельности. Полученные сведения о скорости и точности решения примеров в предложенной модели когнитивно-моторной деятельности позволяют рассматривать их в качестве нормы для дальнейшего использования теста в практике проведения диагностических процедур и сравнительного анализа.

Ключевые слова: совмещенная деятельность, комбинированная нагрузка, когнитивно-моторный тест, когнитивная деятельность, висцеральные реакции

Visceral system responses and task performance in a combined mental and physical activity model: Impact of initial functional state

I. B. Sivachenko^{✉1}, O. A. Lyubashina¹

¹Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Ivan B. Sivachenko, SPIN: 4049-8950, Scopus AuthorID: 55882139900, ResearcherID: AAC-8883-2022, ORCID: 0000-0001-8548-8823, e-mail: avans_d@mail.ru

Olga A. Lyubashina, SPIN: 5257-4057, Scopus AuthorID: 6505777191, ResearcherID: A-6241-2017, ORCID: 0000-0002-6296-4628, e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

For citation: Sivachenko, I. B., Lyubashina, O. A. (2024) Visceral system responses and task performance in a combined mental and physical activity model: Impact of initial functional state. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 156–166. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-156-166> EDN UCPWIF

Received 16 May 2024; reviewed 3 July 2024; accepted 29 July 2024.

Funding: The study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (№ 1021062411784-3-3.1.8) with using material and technical base of Taulab LLC.

Copyright: © I. B. Sivachenko, O. A. Lyubashina (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The models integrating mental and physical activity have been increasingly employed for both diagnostic and remedial purposes. Diagnostic approaches that combine cognitive and physical exertion provide valuable insights into integrative processes that are essential for optimizing human performance, including in professional settings. Clinically, these methods are utilized to identify and address impairments in various physiological functions. However, the mechanisms underlying the effects of combined mental and physical activity at different physiological levels remain poorly understood. The objectives of this study were: (1) to investigate the responses of visceral systems to combined mental and physical activity, considering an individual's initial functional state, and (2) to assess the impact of physical activity on cognitive task performance. Our findings indicate that visceral responses to combined activity vary based on an individual's baseline functional state, which may reflect an active redistribution of physiological resources. Additionally, physical activity was found to significantly enhance cognitive task performance, as evidenced by improved speed and accuracy in solving cognitive tasks. These results provide a basis for using this model of cognitive-motor activity as a standard for future diagnostic procedures and comparative analyses.

Keywords: combined activity, combined exertion, cognitive-motor test, cognitive performance, visceral responses

Введение

В последнее десятилетие в психофизиологии труда, коррекционных направлениях психологии, клинической практике, геронтологии всё больше внимания уделяется применению моделей совмещенной или комбинированной деятельности (Городецкий и др. 2012; Fabian et al. 2018; Manciorri et al. 2021).

Парадигма «совмещенной деятельности» предполагает одновременное выполнение испытуемым нескольких когнитивных или моторных, или в случае сложно-совмещенной деятельности когнитивных и моторных задач. Одна из задач в модели часто является основной, другая — фоновой или дополнительной (Горо-

децкий и др. 2012). Согласно опубликованным к настоящему времени зарубежным исследованиям, такие двухзадачные модели представляют собой бурно развивающуюся область применения информационных компьютерных технологий и тест-систем (Manciorri et al. 2021).

Существующие методики тестирования основных функций (внимание, память, мышление, моторика и т. п.) не позволяют оценить интегративные функции управления — особую группу процессов, которые регулируют вклад отдельных психических компонент в структуру целостной деятельности (Городецкий и др. 2012). В частности, профессиональные задачи операторов требуют умения объединять различные психические процессы в целостную

деятельность, в ходе которой происходит практически одновременное осуществление когнитивных функций и двигательных актов. Интегративные функции управления наиболее выражены прежде всего в комбинированной деятельности, где требуется вовлечение «модулирующих» возможностей психики (Городецкий и др. 2012; Зотов 2009). Поэтому именно интегративные физиологические процессы имеют решающее значение в обеспечении результативной деятельности человека, в том числе в профессиональной сфере (Городецкий и др. 2012; Зотов 2009).

В настоящее время существуют примеры комбинированных автоматизированных протоколов для решения задач мониторинга функциональных возможностей организма (среди них методики «Сигнал», РПЭС, «Детекция изменений» (Зотов и др. 2011)), которые позволяют без ухудшения самочувствия выдерживать нагрузки, предъявляемые современным образом жизни (Горячкин и др. 2006). Создаваемые компьютерные тестовые задания моделируют когнитивные процессы у человека в условиях выполнения другой специфической деятельности, например, моторных актов. Оценка характера и степени возникающих в таких условиях изменений когнитивной результативности дает возможность спрогнозировать вероятности «срывов» произвольной регуляции поведения, которые могут произойти в соответствующих ситуациях в реальной жизни (Городецкий и др. 2012; Зотов 2009).

В клинической практике протоколы комбинированной умственной и физической деятельности используются как в диагностических, так и коррекционных целях (Гроховский, Кубряк 2013; Науменко, Преображенская 2018). Они позволяют выявить у пациента часто неосознаваемый им дефицит функций. Также, согласно последним исследованиям (Науменко, Преображенская 2018), при сочетании лекарственных и немедикаментозных методов терапии (когнитивно-моторных тренировок) получается достичь наилучшего результата. Опубликованные результаты исследований (Науменко, Преображенская 2018) показали, что на фоне когнитивно-моторного тренинга уменьшается выраженность тревоги и депрессии, а также наблюдается положительная динамика когнитивных процессов.

В настоящее время нет единого мнения, какие именно методы когнитивно-моторного тренинга наиболее эффективны (Науменко, Преображенская 2018). Особенно часто используются аэробные физические нагрузки, а также упраж-

нения на сопротивление, растяжение, силовые нагрузки, на поддержание равновесия; часто применяется метод двойной задачи. Хорошие результаты дает разнообразная посильная двигательная активность в сочетании с компенсаторными и восстановительными когнитивными упражнениями. Предполагается многокомпонентное влияние физической активности на состояние когнитивных функций.

Вместе с тем свойства модели совмещенной или комбинированной умственной и физической деятельности, ее реализации на разных физиологических уровнях еще не до конца изучены. Недостаточно раскрыта роль исходного функционального состояния испытуемых, в частности состояния висцеральных систем, и особенности его изменения в результате прохождения тестовой процедуры комбинированной когнитивно-моторной деятельности, особенно если рассматривать процедуру как специфическую двухкомпонентную нагрузку.

Ранее процедура комбинирования когнитивной и моторной деятельности нами была охарактеризована как модель специфической экспериментальной нагрузки, вовлекающая показатели вегетативной регуляции (Сиваченко, Любашина 2023). Однако ввиду актуальности подобных протоколов как диагностических методик в научной и прикладной практике, а в потенциале и коррекционных, мы продолжили более детальное изучение интегративных свойств данной модели.

Целями представленной работы стали 1) изучение особенностей реакций висцеральных систем при моделировании комбинированной умственной и физической нагрузки в зависимости от исходного функционального состояния индивидуума и 2) оценка изменений в результативности выполнения умственных заданий под влиянием физического компонента комбинированной деятельности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 83 человека. Из них 37,3% — мужчины и 62,7% — женщины. Возрастные группы включали 24,1% участников моложе 30 лет, 49,4% — в возрасте 31–40 лет, 26,5% — старше 41 года.

Каждый испытуемый проходил процедуру комбинированной умственной и физической нагрузки (рис. 1).

Комбинирование физического и умственного компонентов достигалось путем одновременного выполнения ходьбы и решения математических примеров (рис. 2).



Рис. 1. Схема дизайна исследования

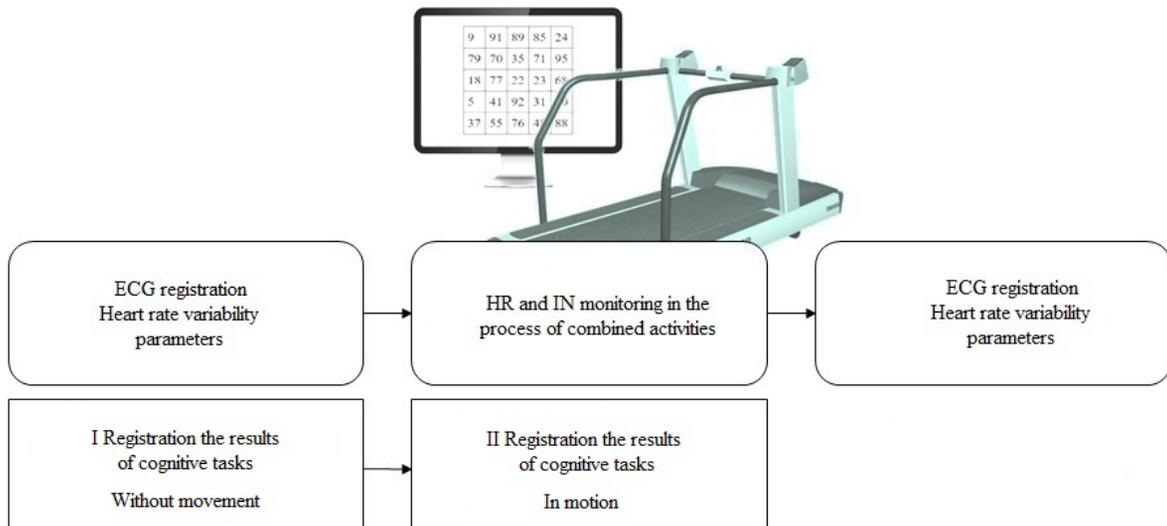


Fig. 1. Diagram of the study design



Рис. 2. Проведение исследования (фото И. Б. Сиваченко, 2023)

Fig. 2. Research experiments in progress (photo by I. B. Sivachenko, 2023)

В качестве физической составляющей процедуры предлагалось выполнение трехминутной ходьбы высокой интенсивности на беговой дорожке шириной 60 см. Процедура включала этапы: 1) привыкание участника к движению по полотну беговой дорожки (скорость минимальна — 1 км/час); 2) повышение скорости движения до соответствующей интенсивному шагу и движение в этом ритме в течение трех минут. Интенсивность шага подбирали индивидуально для каждого участника и контролировали по показателям частоты сердечных сокращений (ЧСС) и индекса напряжения (ИН) Баевского (повышение ЧСС на 20% от исходного значения в положении стоя). Для этого использовали нагрудный беспроводной кардиодатчик и специальное программное обеспечение Колибри HRV (ООО НМФ «Нейротех», Россия). Регистрацию значений ЧСС и оценку ИН осуществляли в течение одной минуты до выполнения процедуры в режиме реального времени (трехминутная запись).

Умственный компонент комбинированной процедуры состоял в решении математических примеров со ступенчатым возрастанием уровней сложности. Всего было предложено 15 примеров, разделенных на три группы сложности. Все 83 участника выполняли задание счета примеров в положении стоя до начала движения на беговой дорожке, затем в условиях ходьбы, начиная с третьей минуты интенсивного шага. Отдельно случайным образом были выделены 14 человек группы контроля. Эти участники выполняли задания счета дважды в положении стоя до начала движения (с перерывом в три минуты). Выделение группы контроля требовалось для исключения эффекта когнитивной тренировки при интерпретации результатов тестирования.

Для оценки состояния висцеральных систем испытуемых использовали диагностический комплекс «Омега Стандарт» (НПФ «Динамика», Россия, ТУ9442-001-50904116-2005). Комплекс «Омега Стандарт» является базовой одноканальной версией кардиографа. В соответствии с методическими указаниями к комплексу, регистрацию кардиоритмограммы с накоплением 300 R-R интервалов проводили в положении сидя. Оценка вегетативных реакций в ответ на комбинированную физическую и умственную нагрузку в группах испытуемых с различным исходным функциональным состоянием проводили по критериям variability ритма сердца (BPC): общая мощность спектра (TP, мс²/Гц), доля мощности крайне низких частот спектра (VLF%), соотношение мощностей низких и высоких частот спектра (LF/HF), зарегистрирован-

ных в расслабленном положении сидя. Оценка успешности выполнения умственных заданий осуществляли по количественному и качественному критериям: время решения примеров, безошибочность.

Результаты

Распределение испытуемых по группам с различным функциональным состоянием

Деление на группы осуществляли на основании оценки BPC по доли мощности крайне низких частот спектра VLF% как индикатора вовлечения гуморальных механизмов, который отражает актуальный уровень утомления.

Деление на группы по доле мощности VLF% проводили согласно нормализованным диапазонам.

1 группа	< 30%
2 группа	30–45%
3 группа	45–60%
4 группа	> 60%

Условной нормой считали значение до 60%, что соответствует предлагаемой в литературе (Гаврилова 2014). Диапазон от 30 до 60%, согласно понятиям физиологии труда, отражает рабочий оптимум — состояние, характерное для человека трудоспособного возраста в режиме трудовой деятельности. Менее 30% характерно для молодых людей с большими физиологическими ресурсами. Распределение экспериментальной выборки: 1 группа — n = 16, 2 группа — n = 16, 3 группа — n = 18, 4 группа — n = 19.

Все различия между группами достоверны ($p < 0,0001$, KW = 76,6, тест Крускала–Уоллиса).

Реакции висцеральных систем на предъявление комбинированной умственной и физической нагрузки в разных группах испытуемых

После прохождения процедуры комбинированной когнитивной и моторной нагрузки группа с изначально наименьшим значением доли мощности спектра VLF% (группа 1) показала максимальный прирост значения этого показателя — на 57,2% (n = 20, p = 0,001, парный тест Вилкоксона) (рис. 3). В группе 2 прирост составил 15,8% (n = 18, p = 0,05). В то же время в группе 3 статистически значимых изменений показателя не наблюдалось, тогда как в группе 4 было отмечено существенное снижение уровня VLF% на 16,2% (n = 20, p = 0,007, парный тест Вилкоксона). Эти данные свидетельствуют о разных, и даже противоположных, эффектах комбинированной нагрузки на спектр VLF%

у лиц с различным функциональным состоянием. Существенных изменений других показателей variability ритма сердца после прохождения процедуры комбинированной когнитивной и моторной нагрузки в группах, различающихся по исходному функциональному состоянию, не было обнаружено.

Изменение результативности выполнения умственных заданий под влиянием физической компоненты комбинированной нагрузки

Все участники исследования успешно справились с выполнением задания счета примеров в процессе интенсивного движения. Однако наблюдались гендерные различия. Из 83 человек, прошедших первичное тестирование, мужчины показали лучшие временные результаты по каждому из уровней сложности примеров. Различия составляли 18,2%, 17,6% и 15,3% для 1, 2 и 3-го уровней сложности (p < 0,05, U = 598,5; 617,0; 615,0, тест Манна–Уитни–Вилкоксона). В среднем, по всем примерам разница между группами разного пола составила 16,8% (p = 0,04, U = 595,0). Между группами участников различного возраста существенных различий не обнаружено (p = 0,81, KW = 0,41, тест Крускала–Уоллиса). Исходное функциональное состояние не отразилось на эффективности решения примеров до начала физической работы, как по качественному (p = 0,55, KW = 1,17, тест

Крускала–Уоллиса), так и количественному критерию (p = 0,74, KW = 0,58).

До начала движения на беговой дорожке основная группа по показателям времени счета и количеству ошибок существенно не отличалась от группы контроля (3,7% различия по времени, p = 0,75, тест Манна–Уитни–Вилкоксона). В процессе интенсивной ходьбы у всех испытуемых отмечено снижение времени решения как в среднем по всем примерам (n = 69, $\Delta t_{cp} = 13,9\%$, p = 0,001, парный тест Вилкоксона), так и по уровням сложности (рис. 4). В группе контроля (n = 14) при повторном счете значимые изменения были только на самом простом уровне примеров, что может быть следствием эффекта когнитивной тренировки. На втором и третьем уровнях сложности, как и в целом по заданию, значимых различий с исходными значениями времени ответа в контрольной группе не обнаружено. Статистически значимых различий в исходном состоянии и при ходьбе между основной и контрольной группами не было.

Во всех группах с различным функциональным состоянием было отмечено снижение времени решения примеров в процессе интенсивной ходьбы на беговой дорожке (рис. 5). При этом значимых различий снижения времени счета между группами не обнаружено (p = 0,72, KW = 1.34, тест Крускала–Уоллиса).

Отмечено влияние исходного функционального состояния на качество решения примеров

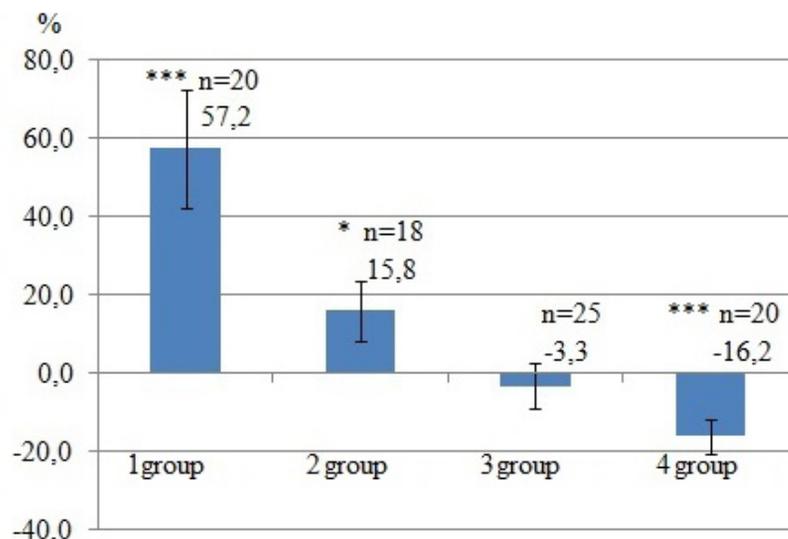


Рис. 3. Изменение значений доли мощности крайне низких частот спектра ритма сердца (VLF) после прохождения процедуры комбинированной когнитивной и моторной нагрузки в группах с различным функциональным состоянием. Значимые различия по сравнению с исходными значениями:

* — p < 0,05; *** — p < 0,001, парный тест Вилкоксона

Fig. 3. Changes in the power fraction of very low frequencies (VLF) in the heart rate spectrum following combined cognitive and motor exertion across groups with varying functional states. Significant differences from baseline: * — p < 0.05; *** — p < 0.001, paired samples Wilcoxon test

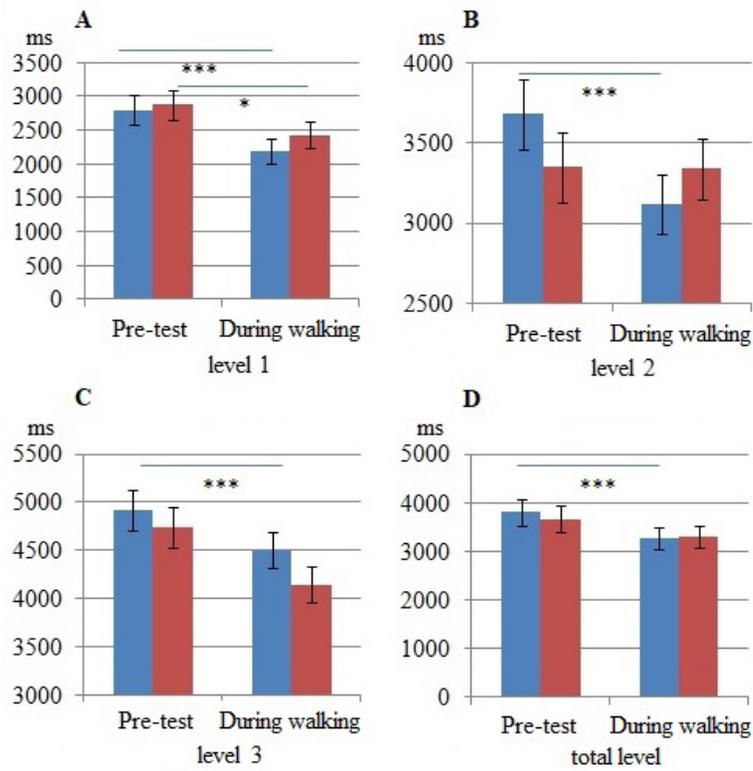


Рис. 4. Средняя скорость ответа (A, B, C — 1, 2 и 3 уровни сложности и D — среднее значение по уровням сложности) при решении математических примеров до и в процессе ходьбы на беговой дорожке. Столбики синего цвета — основная группа (n = 69), столбики красного цвета — контроль (n = 14). Значимые различия по сравнению с исходными значениями: * — p < 0,05; *** — p < 0,001, парный тест Вилкоксона

Fig. 4. Average response speed (A, B, C — difficulty levels, D — total levels average) when solving mathematical problems before and during treadmill walking. Blue bars represent the main group (n = 69), red bars represent the control group (n = 14). Significant differences from baseline: * — p < 0.05; *** — p < 0.001, paired samples Wilcoxon test

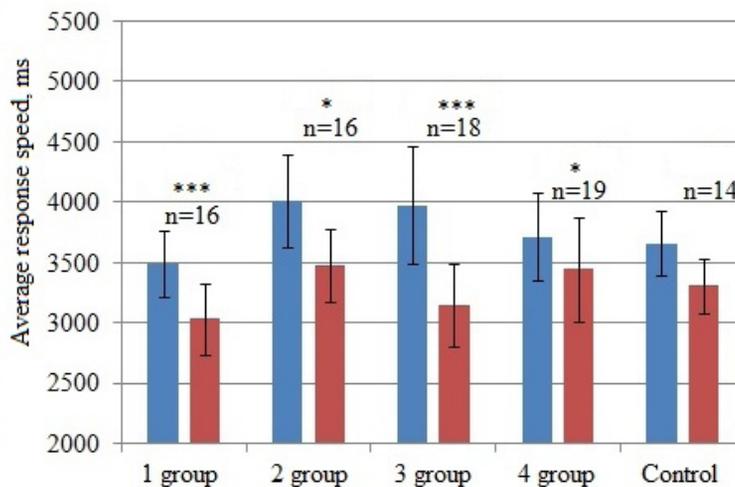


Рис. 5. Средняя скорость ответа в группах с различным функциональным состоянием при решении математических примеров до начала ходьбы (столбики синего цвета) и в процессе ходьбы на беговой дорожке (столбики красного цвета). Значимые различия по сравнению с исходными значениями: * — p < 0,05; *** — p < 0,001, парный тест Вилкоксона

Fig. 5. Average response speed in groups with varying functional states when solving mathematical problems before (blue bars) and during (red bars) treadmill walking. Significant differences from baseline: * — p < 0.05; *** — p < 0.001, paired samples Wilcoxon test

в условиях ходьбы на беговой дорожке (рис. 6). В группе наиболее благоприятного функционального состояния (1 группа) количество ошибок в условиях ходьбы снизилось на 50,0% ($n = 16$, $p < 0,01$, $X^2 = 5,8$, критерий X^2), а в группе 2 — уже на 4,2% ($n = 16$, $p = 0,48$, $X^2 = 0$, критерий X^2). Группы 3 и 4, напротив, показали рост ошибочности на 6,9% ($n = 18$, $p = 0,31$, $X^2 = 0,24$, критерий X^2) и на 35,3% ($n = 18$, $p = 0,35$, $X^2 = 0,14$, критерий X^2) соответственно. Однако, ввиду малых значений количества ошибок в группах, указанные результаты не были статистически значимыми.

Обсуждение и выводы

В понимании интегративных свойств рассматриваемой модели можно выделить два подхода: «психофизиологический» — в контексте конкуренции и доминанты функций (Городецкий и др. 2012; Manciporri et al. 2021), и «физиологический» — оптимальное распределение ресурсов (Бодров, Орлов 1998).

Современная когнитивная психология рассматривает возможность многоканального функционирования психики, при котором часть действий может выполняться бессознательно (Городецкий и др. 2012; Bidzan-Bluma, Lipovska 2018; Choi et al. 2014; Fabian et al. 2018). Параллельное функционирование сознательного и бессознательного уровней психики обеспечивается за счет высокой степени автоматизированности некоторых процессов, например, высокой авто-

матизации движения рук или ног. Благодаря этому становится возможным и выполнение совмещенной деятельности, когда одновременно производятся различные действия (Городецкий и др. 2012).

Как когнитивные задания, так и процессы движения (например, задачи свободной ходьбы) требуют определенных «ресурсов». Предполагается, что параллельные задачи будут конкурировать за эти ресурсы. Как показали исследования (Бодров, Орлов 1998), существует некая форма избирательности в динамике психических функций. Дольше сохраняются те качества, которые имеют большее мотивационное значение.

Таким образом, когнитивная нагрузка в случае мотивационного доминирования должна потреблять больший когнитивный резерв субъекта, уменьшая его для механизмов моторного контроля. Поэтому в практике рекомендуется использовать различные комбинации двигательных задач и когнитивных упражнений (Bidzan-Bluma, Lipovska 2018; Fabian et al. 2018; Manciporri et al. 2021).

В представленной работе показано значимое улучшение результативности выполнения когнитивных заданий в условиях физической деятельности, в частности, однозначное снижение скорости решения арифметических примеров в группах с различным функциональным состоянием. Сведения о позитивном влиянии физической активности на успешность выполнения умственных задач соответствуют данным

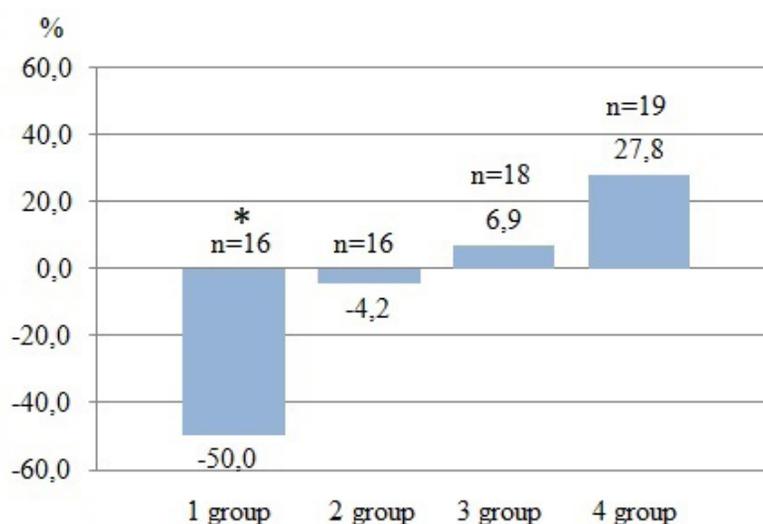


Рис. 6. Прирост количества ошибок в группах с разным функциональным состоянием при выполнении когнитивных заданий во время ходьбы на беговой дорожке, * — X^2 критерий

Fig. 6. Increase in the number of errors in cognitive tasks in groups with varying functional states while walking on a treadmill, * X^2 statistic

зарубежных авторов (Канеман и др. 2005; Fabian et al. 2018). Полученные сведения о скорости и точности решения примеров в модели совмещенной умственной деятельности и интенсивной ходьбы на беговой дорожке могут быть использованы в качестве норм для дальнейшего применения теста (например, в сфере оценки стрессоустойчивости персонала) и проведения процедур сопоставления результатов.

Согласно ресурсной теории, все психические процессы, в том числе и умственные, обеспечиваются определенными «ресурсами». Ресурсы детерминируют скоростные характеристики процессов, а также общий потенциал и возможности личности. В психологии спорта, а также в психологии труда, ресурсы и резервы организма рассматривают как фактор успешности профессиональной деятельности. Ресурсы и резервы отражают «цену» деятельности и позволяют оценить психические «затраты» человека на достижение целей (Бодров, Орлов 1998).

Таким образом, оптимальное распределение ресурсов в модели совмещенной деятельности принято рассматривать как функциональный потенциал, обеспечивающий устойчивый уровень реализации каждой задачи в отдельности и достижение целевых заданных параметров на протяжении определенного отрезка времени (Бодров, Орлов 1998).

Как показали наши исследования, процессы реализации когнитивно-моторной модели вовлекают также висцеральные функции, которые находятся под системным произвольным управлением.

В представленной работе показаны различные, в зависимости от исходного функционального состояния, реакции висцеральных систем на выполнение процедуры комбинированной умственной и физической деятельности. После прохождения процедуры комбинированной нагрузки группа с изначально наиболее благоприятным функциональным состоянием показала максимальные траты имеющихся ресурсов, обеспечивающих реакции висцеральных функций (увеличение доли мощности VLF на 57,2%). В то же время в группе с минимальными физиологическими ресурсами было отмечено их существенное восстановление (на 16,2%). Предположительно, при наличии признаков утомления рассматриваемая модель совмещенной деятельности как специфическая

нагрузка может восприниматься организмом как причина активного перераспределения физиологических ресурсов (Бодров, Орлов 1998; Канеман и др. 2005). При этом, у лиц с благоприятным функциональным состоянием организм «допускает» некоторое ухудшение состояния.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Авторы сообщают, что при проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей. Экспериментальный протокол утвержден Комиссией по этике Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№23-04 от «20» декабря 2023 г.).

Ethics Approval

The authors affirm that the study adhered to ethical guidelines for research involving human participants. The experimental protocol was approved by the Ethics Commission of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (approval No. 23-04, 20 December 2023).

Вклад авторов

а. Сиваченко Иван Борисович — идея работы и планирование эксперимента, сбор данных, обработка данных, написание и редактирование статьи;

б. Любашина Ольга Анатольевна — написание и редактирование статьи.

Author Contributions

a. Ivan B. Sivachenko — conceptualization and experimental design, data collection, data processing, manuscript writing and editing;

b. Olga A. Lyubashina — manuscript writing and editing.

Литература

- Бодров, В. А., Орлов, В. Я. (1998) *Психология и надежность: человек в системах управления техникой*. М.: Институт психологии РАН, 288 с.
- Гаврилова, Е. А. (2014) *Ритмокардиография в спорте*. СПб.: Изд-во Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, 160 с.
- Городецкий, И. Г., Якимович, Н. В., Трофимов, Е. А и др. (2012) Создание методики для диагностики способности к совмещенной деятельности. *Психологические исследования*, т. 5, № 26. <https://doi.org/10.54359/ps.v5i26.734>
- Горячкин, Т. Г., Евдокимов, В. И., Шалимов, П. М. (2006) К оценке функционального состояния человека-оператора. *Медицина труда и промышленная экология*, № 8, с. 35–38.
- Гроховский, С. С., Кубряк, О. В. (2013) *Двухфазный двигательно-когнитивный тест с биологической обратной связью по опорной реакции*. Патент RU (11) 2 530 767(13) С1. Дата регистрации 18.04.2013. Выдано Роспатентом.
- Зотов, М. В. (2009) Методологические основы ранней диагностики пограничных нервно-психических расстройств. *Вестник СПбГУ*, № 4, с. 247–254.
- Зотов, М. В., Щелкова, О. Ю., Петрукович, В. М. (2011) Системно-ситуационный подход в клинической психодиагностике. *Вестник СПбГУ*, № 4, с. 222–230.
- Канеман, Д., Слоник, П., Тверски, А. (2005) *Принятие решений в неопределенности: Правила и предубеждения*. Харьков: Изд-во Институт прикладной психологии «Гуманитарный Центр», 632 с.
- Науменко, А. А., Преображенская, И. С. (2018) Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, т. 10, № 4, с. 81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>
- Сиваченко, И. Б., Любашина, О. А. (2023) Комплексный подход к средствам оценки вегетативной регуляции в модели комбинированной физической и умственной нагрузки. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 164–173. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-164-173>
- Bidzan-Bluma, I., Lipowska, M. (2018) Physical activity and cognitive functioning of children: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 15, no. 4, article 800. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040800>
- Choi, H. H., Jeroen, J. G., Paas, F. (2014) Effects of the physical environment on cognitive load and learning: Towards a new model of cognitive load. *Educational Psychology Review*, vol. 26, no. 2, pp. 225–244. <https://doi.org/10.1007/s10648-014-9262-6>
- Fabian, H., Dennis, H., Lutz, S., Notger, G. M. (2018) Thinking while moving or moving while thinking — concepts of motor-cognitive training for cognitive performance enhancement. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 10, article 228. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00228>
- Mancioppi, G., Fiorini, L., Rovini, E. et al. (2021) Innovative motor and cognitive dual-task approaches combining upper and lower limbs may improve dementia early detection. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, article 7449. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86579-3>

References

- Bodrov, V. A., Orlov, V. Ya. (1998) *Psichologiya i nadezhnost': Chelovek v sistemakh upravleniya tekhnikoj [Psychology and reliability: Man in technology control systems]*. Moscow: Institute of Psychology RAS Publ., 288 p. (In Russian)
- Bidzan-Bluma, I., Lipowska, M. (2018) Physical activity and cognitive functioning of children: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 15, no. 4, article 800. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040800> (In English)
- Choi, H. H., Jeroen, J. G., Paas, F. (2014) Effects of the physical environment on cognitive load and learning: Towards a new model of cognitive load. *Educational Psychology Review*, vol. 26, no. 2, pp. 225–244. <https://doi.org/10.1007/s10648-014-9262-6> (In English)
- Fabian, H., Dennis, H., Lutz, S., Notger, G. M. (2018) Thinking while moving or moving while thinking — concepts of motor-cognitive training for cognitive performance enhancement. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 10, article 228. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00228> (In English)
- Gavrilova, E. A. (2014) *Ritmokardiografiya v sporte [Rhythmocardiography in sports]*. St-Petersburg: North-Western state medical university named after I. I. Mechnikov Publ., 160 p. (In Russian)
- Gorodetsky, I. G., Yakimovich, N. V., Trofimov, E. A. et al. (2012) Sozdanie metodiki dlya diagnostiki sposobnosti k sovmeshchennoj deyatelnosti [The development of technique for diagnostics of concurrent task performance ability]. *Psikhologicheskie issledovaniya — Psychological research*, vol. 5, no. 26. <https://doi.org/10.54359/ps.v5i26.734> (In Russian)
- Goryachkin, T. G., Evdokimov, V. I., Shalimov, P. M. (2006) K otsenke funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka-operatora [Towards assessment of the functional state of a human operator]. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya — Occupational medicine and industrial ecology*, no. 8, pp. 35–38. (In Russian)

- Grokhovsky, S. S., Kubrjak, O. V. (2013) *Dvukhfaznyj dvigatel'no-kognitivnyj test s biologicheskoy obratnoj svyaz'yu po opornoj reaktsii [Two-phase motor-cognitive test with biological feedback by support reaction]*. Patent RU (11) 2 530 767(13) C1. Register date 04.18.2013. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Kahneman, D., Slonik, P., Tversky, A. (2005) *Prinyatie reshenij v neopredelennosti: Pravila i predubezhdeniya [Judgment under uncertainty: Heuristics and biases]*. Kharkov: Institute of Applied Psychology "Humanitarian Center" Publ., 632 p. (In Russian)
- Mancioppi, G., Fiorini, L., Rovini, E. et al. (2021) Innovative motor and cognitive dual-task approaches combining upper and lower limbs may improve dementia early detection *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, article 7449. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86579-3> (In English)
- Naumenko, A. A., Preobrazhenskaya, I. S. (2018) Kognitivno-motornyj trening u pacientov s umerennymi kognitivnymi narusheniyami i legkoj dementsiej [Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, vol. 10, no. 4, pp. 81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87> (In Russian)
- Sivachenko, I. B., Lyubashina, O. A. (2023) Kompleksnyj podkhod k sredstvam otsenki vegetativnoj regulyatsii v modeli kombinirovannoj fizicheskoy i umstvennoj nagruzki [An integrated approach to means of assessing autonomic regulation in a model of combined physical and mental load]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 164–173. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-164-173> (In Russian)
- Zotov, M. V. (2009) Metodologicheskie osnovy rannej diagnostiki pogranychnykh nervno-psikhicheskikh rasstrojstv [Methodology of early diagnosis of borderline mental disorders]. *Vestnik SPbGU — Bulletin of Saint-Petersburg State University*, no. 4, pp. 247–254. (In Russian)
- Zotov, M. V., Shchelkova, O. Yu., Petrukovich, V. M. (2011) Sistemno-situacionnyj podkhod v klinicheskoy psikhodiagnostike [The system-situational approach in clinical psychodiagnosics]. *Vestnik SPbGU — Bulletin of Saint Petersburg State University*, no. 4, pp. 222–230. (In Russian)



УДК 612; 612.01; 616-08-039

EDN BUGTCK

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-167-176>

Физиологическое обоснование применения цитофлавина при коррекции метаболического ацидоза в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных

А. И. Лопатин ^{1,2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий (Детская городская больница №1), 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А

Сведения об авторе

Алексей Игоревич Лопатин, ORCID: 0009-0003-2746-2088; e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

Для цитирования: Лопатин, А. И. (2024) Физиологическое обоснование применения цитофлавина при коррекции метаболического ацидоза в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 167–176. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-167-176> EDN BUGTCK

Получена 23 июля 2024; прошла рецензирование 13 августа 2024; принята 17 августа 2024.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.

Права: © А. И. Лопатин (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Ранний постнатальный онтогенез — важнейший период в жизни ребенка. В это время в организме новорожденного происходят физиологические процессы, регулирующие адаптацию организма к новой среде обитания. Особую роль в регуляции метаболизма на клеточном, тканевом и системном уровнях играет система кислотно-щелочного равновесия. В экспериментальных условиях на моделях метаболического ацидоза *in vitro* и *in vivo* получены приоритетные результаты, позволяющие физиологически обосновать применение препарата цитофлавин, относящегося к клинико-фармакологической группе — препараты, улучшающие метаболизм головного мозга, в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных. В клинических условиях описаны церебропротективные свойства препарата, получены данные о его противовоспалительном действии. Проведенные нами исследования показали, что при коррекции метаболического ацидоза у новорожденных 1–2 суток жизни значимых различий между эффективностью длительного применения цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия нет. Наличие у цитофлавина цитопротекторных свойств и отсутствие негативных побочных эффектов, развивающихся при длительной терапии раствором гидрокарбоната натрия, делает его использование более физиологически оправданным. Результаты исследования обосновывают применение цитофлавина для коррекции метаболического ацидоза у недоношенных и доношенных младенцев с первого дня жизни.

Ключевые слова: новорожденные, метаболизм, метаболический ацидоз, гидрокарбонат натрия, цитофлавин

Physiological rationale for the use of Cytoflavin in correcting metabolic acidosis in neonatal intensive care

A. I. Lopatin ^{1,2}

¹Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

²Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies
(Children's City Hospital No. 1), 14A Avangardnaya Str., Saint Petersburg 198205, Russia

Author

Alexey I. Lopatin, ORCID: [0009-0003-2746-2088](https://orcid.org/0009-0003-2746-2088); e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

For citation: Lopatin, A. I. (2024) Physiological rationale for the use of Cytoflavin in correcting metabolic acidosis in neonatal intensive care. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 167–176. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-167-176> EDN [BUGTCK](https://bugtck.com)

Received 23 July 2024; reviewed 13 August 2024; accepted 17 August 2024.

Funding: This study was supported by the State Program 47 GP «Scientific and Technological Development of the Russian Federation» (2019-2030), topic 0134-2019-0001.

Copyright: © A. I. Lopatin (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Early postnatal ontogenesis is a critical period in a child's life, during which physiological processes facilitate the newborn's adaptation to the external environment. The acid-base equilibrium system plays a special role in regulating metabolism at the cellular, tissue, and systemic levels. In experimental *in vitro* and *in vivo* models, key findings have substantiated the physiological basis for using Cytoflavin — a drug that enhances brain metabolism — for correcting metabolic acidosis during neonatal intensive care and resuscitation. While the cerebroprotective effects of Cytoflavin have been documented in clinical settings, additional data indicate its anti-inflammatory properties. The conducted studies have shown that in the first 1–2 days of life, the effectiveness of long-term use of Cytoflavin solution for correcting metabolic acidosis is comparable to that of sodium bicarbonate. However, Cytoflavin's cytoprotective properties and the absence of the adverse effects associated with prolonged sodium bicarbonate therapy render it a more physiologically appropriate choice. These findings support the use of Cytoflavin for correcting metabolic acidosis in both preterm and full-term infants from the first day of life.

Keywords: newborns, metabolism, metabolic acidosis, sodium bicarbonate, Cytoflavin

Введение

От постоянства внутренней среды зависит жизнь организма на клеточном, тканевом, системном и организменном уровнях. Именно поэтому важно понимать, как корректно регулировать постоянство внутренней среды организма. Один из важнейших механизмов поддержания стабильного состояния организма человека и животных — работа системы кислотно-щелочного равновесия. Метаболический ацидоз особенно опасен в период новорожденности.

Степень тяжести метаболического ацидоза тесно связана с выживаемостью пациентов: не являясь отдельным заболеванием, это состояние ухудшает течение болезни и может привести к летальному исходу. Стандартной терапией является применение раствора гидрокарбоната

натрия, длительное использование которого может спровоцировать развитие гипернатриемии. Последнее оказывает пагубное воздействие на функции почек и состояние центральной нервной системы (ЦНС) (Büyükkaragöz, Bakkaloğlu 2023). Поэтому изучение дополнительных методов коррекции метаболических нарушений у новорожденных с целью предотвращения инвалидизации пациентов является исключительно актуальным. Серьезные перспективы для применения в интенсивной терапии для стабилизации кислотно-основного гомеостаза у новорожденных имеет цитофлавин. Компоненты препарата цитофлавин (янтарная кислота, рибофлавин (витамин В₂), никотинамид (витамин РР) и инозин) — естественные метаболиты организма, стимулирующие тканевое дыхание.

На лактатной модели гипоксического состояния, имитирующей умеренный ацидоз,

обнаружено, что при инкубировании эритроцитов с цитофлавином ($1 \cdot 10^{-4}$ мл/мл эритроцитов) растет их электрофоретическая подвижность и уменьшается агрегация (Дерюгина и др. 2021; Шумилова и др. 2018a; 2018b; Polozova et al. 2021). В условиях разработанной нами модели метаболического ацидоза *in vitro* (Лопатин и др. 2023b) в прямых экспериментах обнаружены кардио- и ретинопротекторные свойства цитофлавина. В качестве препарата сравнения мы использовали гидрокарбонат натрия.

Исследования физиологической активности цитофлавина, выполненные на разных моделях *in vitro* и *in vivo* (Дерюгина и др. 2021; Лопатин и др. 2023a; 2023b; Шумилова и др. 2018a; 2018b; Polozova et al. 2021), а также в ряде клинических исследований (Карташова, Сарвилина 2018; Кирьяков и др. 2018; Ромашенко 2021), позволяют транслировать полученные результаты в клиническую практику.

Цель работы — сопоставить физиологические эффекты цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия при коррекции метаболического ацидоза у детей 1–2 дня жизни.

Материал и методы

В исследование вошло 40 новорожденных детей первых двух дней жизни, которые поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий (ДГМКСЦВМТ) № 1 Санкт-Петербурга.

Все дети получали лечение согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» (утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 921 н от 15 ноября 2012 года), а также согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по неонатологии (Володин 2020). Исследование одобрено решением № 1/23 Этического комитета ДГМКСЦВМТ № 1.

В ходе лечебных мероприятий оценивали анамнез матери, течение беременности, развитие клинической картины в родильном доме; проводили осмотр ребенка при поступлении, рентгенологические, ультразвуковые исследования организма новорожденного. При необходимости назначали антибактериальную терапию в зависимости от каждого индивидуального случая и, согласно внутренним протоколам отделения, проводили терапию шоковых состояний. Рациональную антибактериальную терапию осуществляли индивидуально, в зависимости

от основного заболевания с постепенной отменой препаратов на фоне компенсации ребенка по инфекционному статусу.

У всех пациентов, включенных в исследование, зарегистрированы нарушения в системе кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и, помимо основного диагноза, поставлен диагноз «метаболический ацидоз». С целью дифференциальной диагностики метаболического и респираторного ацидоза клинически и лабораторно оценивали газовый состав крови, уровень лактата и дефицит или избыток оснований в крови (ВЕ), уровень рН крови до начала и в ходе проводимого лечения гидрокарбонатом натрия или цитофлавином.

Дети были разделены на две группы по 20 человек. В каждой группе были недоношенные и доношенные младенцы. В первую группу вошли новорожденные, которые получали терапию раствором цитофлавина 2 мл/кг/сут (Цитофлавин®, раствор для внутривенного введения, ООО НТФФ Полисан, Россия). Вторую группу составили пациенты, которые получали терапию гидрокарбонатом натрия (Натрия гидрокарбонат, раствор для инфузий, ОАО «Дальхимфарм»). Препарат вводили микроструйно в постоянном режиме из расчета $BE \times 0,3 \times M$ (кг).

Лабораторные показатели ВЕ, уровень лактата и рН крови регистрировали в течение шести дней от начала проводимой терапии.

Статистический анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена с привлечением языка программирования R. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Пациенты обеих групп не отличались по возрасту (1–2 суток с момента рождения) и весу (средний вес в группе, получающей раствор цитофлавина — $1,862 \pm 0,171$ кг, в группе с терапией раствором гидрокарбоната натрия — $1,893 \pm 0,228$ кг), но различались по сроку госпитализации.

Ниже представлены графики изменения показателей в первой и второй группах при терапии цитофлавином в дозе 2 мг/мл/сутки или раствором гидрокарбоната натрия.

В первый день введения цитофлавина параметр ВЕ составлял $-1,99 \pm 0,645$, ко второму дню достигал $-0,515 \pm 0,852$, на второй и третий день — $1,195 \pm 0,596$ и $1,765 \pm 0,793$ соответственно. Далее наблюдалась стабилизация состояния пациентов, и параметр ВЕ практически не изменялся, достигнув на шестые сутки $1,896 \pm 0,634$ (рис. 1).

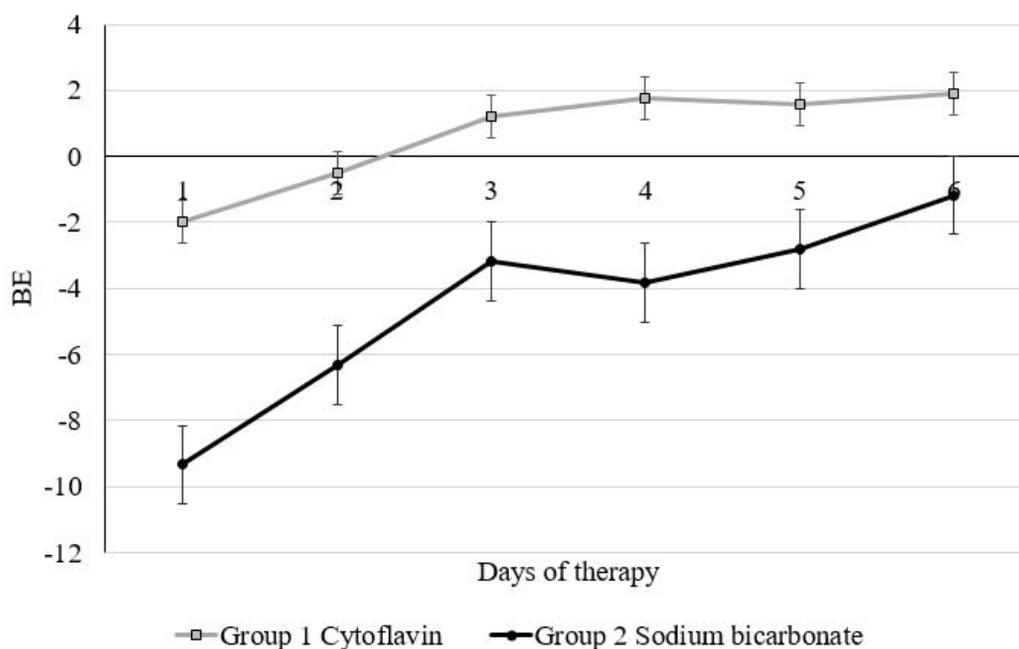


Рис. 1. Динамика изменения ВЕ при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней

Fig. 1. Changes in base excess (BE) during six days of therapy with Cytosflavin or sodium bicarbonate solution

В группе пациентов, которые получали терапию раствором гидрокарбоната натрия, в первый день введения препарата параметр ВЕ составил $-9,345 \pm 0,783$. Во второй день терапии наблюдалась положительная динамика, ВЕ был $-6,335 \pm 1,209$. На третий день введения положительная тенденция сохранилась, ВЕ составил $-3,195 \pm 0,542$. К четвертому дню терапии зарегистрировано изменение параметра до $-3,845 \pm 0,637$, по сравнению с третьими сутками динамика была отрицательной. К пятому дню терапии картина несколько изменилась, и параметр ВЕ составил $-2,795 \pm 0,877$. К шестому дню ВЕ стабилизирован до нормального значения $-1,175 \pm 0,849$ (рис. 1).

Необходимо отметить, что в группе терапии цитофлавином стабилизация состояния пациентов наступила на 2–3 день от начала терапии.

На рисунке 2 представлены результаты исследований динамики изменения лактата при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней. В группе пациентов, которые получали цитофлавин, уровень лактата изменился с $3,89 \pm 0,751$ в первый день введения до $3,315 \pm 0,565$ — на второй день введения препарата. На третий день уровень лактата составил $2,995 \pm 0,384$ и далее практически не изменялся (рис. 2).

У детей в группе, получавшей терапию раствором гидрокарбоната натрия, уровень лак-

тата изменился с $5,025 \pm 0,347$ в первый день введения препарата, до $4,395 \pm 0,419$ — на второй день проводимой терапии. На третий день уровень лактата был $3,76 \pm 0,431$ и далее, на четвертый день, снизился до значения $2,88 \pm 0,290$. На пятый и шестой день зарегистрировано дальнейшее снижение уровня лактата до $2,705 \pm 0,484$ и $2,495 \pm 0,215$ соответственно (рис. 2).

На рисунке 3 представлены данные по динамике изменения рН крови пациентов при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней (рис. 3).

При терапии цитофлавином в первый день рН составил $7,38 \pm 0,018$. На второй день терапии рН достиг $7,40 \pm 0,015$ и далее сохранялся на этом уровне практически до шестого дня. У детей в группе, получавшей терапию раствором гидрокарбоната натрия, в первый день рН был $7,29 \pm 0,020$. На второй день терапии раствором гидрокарбоната натрия рН составил $7,32 \pm 0,018$, в третий день — $7,38 \pm 0,017$. К шестым суткам терапии значение рН было $7,35 \pm 0,016$.

Анализ данных эффективности применения цитофлавина или раствора гидрокарбоната натрия для коррекции метаболического ацидоза в двух группах детей не выявил значимых отклонений между изучаемыми параметрами.

Данные исследований представлены в таблице 1.

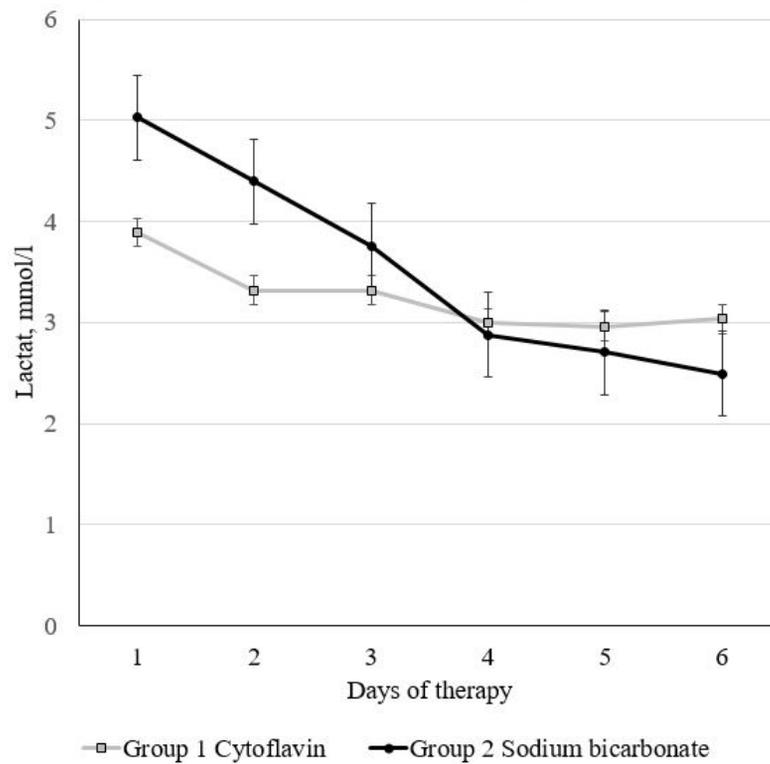


Рис. 2. Динамика изменения лактата при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней
 Fig. 2. Changes in lactate levels during six days of therapy with Cytoflavin or sodium bicarbonate solution

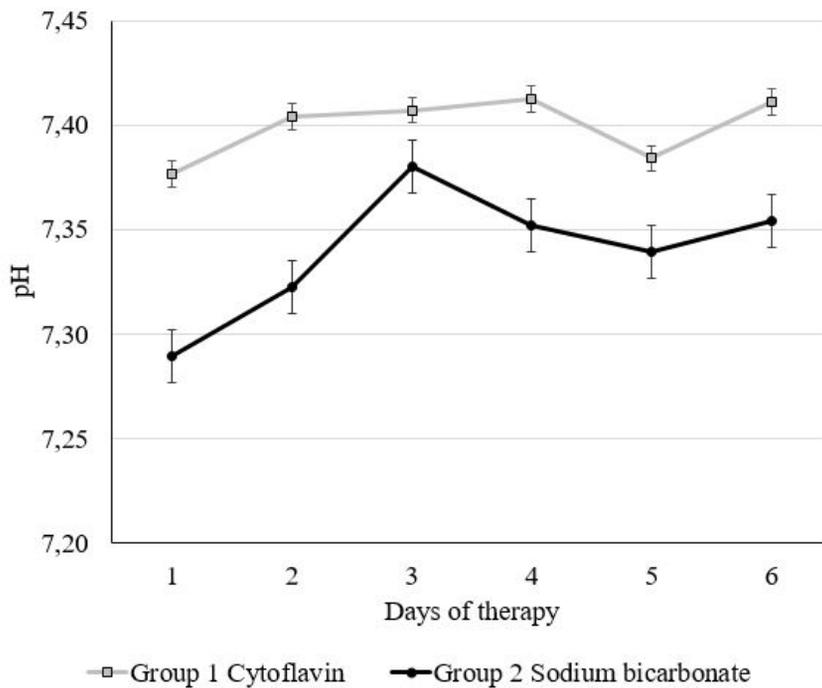


Рис. 3. Динамика изменения pH крови при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней
 Fig. 3. Changes in blood pH during six days of therapy with Cytoflavin or sodium bicarbonate solution

Табл. 1. Сравнение эффективности применения цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия по параметрам ВЕ, лактат и рН в двух группах пациентов в каждый из дней терапии с использованием коэффициента корреляции Спирмена ($n_1 = 20$; $n_2 = 20$)

День терапии	ВЕ	Лактат	рН
1	0,1320 (p = 0,5651)	-0,0369 (p = 0,8721)	0,4717* (p = 0,0398)
2	-0,1407 (p = 0,5397)	-0,2142 (p = 0,3504)	-0,1287 (p = 0,5748)
3	0,1533 (p = 0,5039)	-0,2618 (p = 0,2539)	-0,1573 (p = 0,4928)
4	0,0310 (p = 0,8926)	-0,2058 (p = 0,3696)	-0,2282 (p = 0,3199)
5	-0,2313 (p = 0,3134)	0,3099 (p = 0,1767)	0,0247 (p = 0,9144)
6	0,1632 (p = 0,4770)	0,1892 (p = 0,4096)	-0,6823* (p = 0,0029)

Table 1. Comparison of the effectiveness of Cytoflavin and sodium bicarbonate solution with regard to base excess (BE), lactate levels, and blood pH in two groups of patients across each day of therapy, analyzed using the Spearman correlation coefficient ($n_1 = 20$; $n_2 = 20$)

Days of therapy	BE	Lactat	pH
1	0.1320 (p = 0.5651)	-0.0369 (p = 0.8721)	0.4717* (p = 0.0398)
2	-0.1407 (p = 0.5397)	-0.2142 (p = 0.3504)	-0.1287 (p = 0.5748)
3	0.1533 (p = 0.5039)	-0.2618 (p = 0.2539)	-0.1573 (p = 0.4928)
4	0.0310 (p = 0.8926)	-0.2058 (p = 0.3696)	-0.2282 (p = 0.3199)
5	-0.2313 (p = 0.3134)	0.3099 (p = 0.1767)	0.0247 (p = 0.9144)
6	0.1632 (p = 0.4770)	0.1892 (p = 0.4096)	-0.6823* (p = 0.0029)

Достоверных различий эффективности осуществляемой терапии цитофлавином и раствором гидрокарбоната натрия между изучаемыми параметрами — ВЕ и уровень лактата — не обнаружено. Различия в эффективности зарегистрировано только для уровня рН в первый и шестой день исследования (табл. 1).

Проведенные исследования показали, что основной защелачивающий эффект цитофлавина в дозе 2 мл/кг/сут развивается на 2–3 сут-

ки введения и достигает максимума к 4–5 суткам. В группе детей без цитофлавина, на фоне прекращения защелачивающей терапии, у девяти новорожденных к 4–6 суткам все еще сохранялись лабораторные признаки метаболических нарушений (табл. 2).

У новорожденных с высоким уровнем лактата в крови, получавших терапию цитофлавином, лактат-ацидоз в большинстве случаев не развивался, грубых метаболических нарушений

Табл. 2. Сравнительный анализ лабораторных признаков уровня дефицита оснований в группе с применением цитофлавина и в группе с использованием раствора гидрокарбоната натрия

Уровень ВЕ меньше 2,0	Цитофлавин	Гидрокарбонат натрия
2 сутки	8 детей	19 детей
3 сутки	3 ребенка	15 детей
4–5 сутки	5 детей	16 детей
6 сутки	0 детей	9 детей

Table 2. Comparative analysis of laboratory markers of base deficiency in the group treated with Cytoflavin and the group treated with sodium bicarbonate solution

The BE level is less than 2.0	Cytoflavin	Sodium bicarbonate
2 day	8 infants	19 infants
3 day	3 infants	15 infants
4–5 days	5 infants	16 infants
6 day	0 infants	9 infants

не было. Негативные побочные эффекты в отличие от группы детей, которые не получали терапию цитофлавином, отсутствовали.

На фоне стабилизации системы кислотно-щелочного равновесия и всех основных витальных функций детей для дальнейшего лечения и наблюдения переводили в отделение патологии новорожденных.

Обсуждение

В интенсивной терапии и реанимации новорожденных одной из главных задач является не только стабилизация жизненно важных показателей пациентов на уровне физиологической нормы, но и использование средств, снижающих тяжесть возможной инвалидизации в постнатальном онтогенезе. У недоношенных и глубоко недоношенных детей серьезно выражены физиологические отклонения, которые провоцируют значительное ингибирование синтеза макроэргических соединений в митохондриях кардиомиоцитов. Следствием этого становится преобладание углеводного компонента обмена, формируется респираторный ацидоз с вторичным развитием тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз усугубляет нарушения кровообращения во всех тканях организма, в том числе в тканях головного мозга. Нарушение стабильной ауторегуляции кровотока головного мозга сопровождается высокой частотой ишемических и геморрагических поражений. Такие поражения, в свою очередь, могут спровоцировать раннюю детскую инвалидизацию. У недоношенных детей почти 85% перинатальных поражений ЦНС проявляется на первой неделе жизни (Володин 2007; Володин и др. 2001; Volpe 2008). Стандартной терапией для устранения метаболического ацидоза является применение раствора гидрокарбоната натрия. С помощью метода органотипической культуры ткани нами показано, что добавление гидрокарбоната натрия в питательную среду в условиях модели ацидоза *in vitro* устраняет токсические эффекты ацидоза. Это связано с работой буферных систем и стабилизацией рН до стандартной отметки (Лопатин и др. 2023b). Результаты экспериментов клинически подтверждены многочисленными исследованиями. Однако в клинике при использовании в интенсивной терапии метаболического ацидоза раствора гидрокарбоната натрия зарегистрированы такие побочные эффекты, как развитие гипернатриемии, сопровождающейся различными неврологическими расстройствами, негативными реакциями со стороны сердечно-

сосудистой и центральной нервной системы (Büyükkaragöz, Bakkaloğlu 2023). На модели ацидоза *in vitro* добавление в питательную среду цитофлавина приводило к дальнейшему снижению рН питательной среды до 7,0 (Лопатин и др. 2023b). На третьи сутки культивирования обнаружено, что цитофлавин (0,2 мкл/мл) полностью нивелирует цитотоксический эффект ацидоза в отношении регуляции роста эксплантатов ткани сетчатки и сердца 12-дневного куриного эмбриона. Зарегистрированы ретино- и кардиопротекторные эффекты цитофлавина. В состав цитофлавина входят естественные метаболиты, которые активизируют продукцию макроэргических соединений в условиях дефицита кислорода и обладают антиоксидантной активностью (Бульон и др. 2000; Юденкова, Жуков 2006). Цитопротекторный эффект цитофлавина не связан с регуляцией буферных систем и, по-видимому, опосредован действием сукцината (Лопатин и др. 2023b).

Цитопротекторные свойства цитофлавина исследованы на других модельных объектах (Дерюгина и др. 2021; Шумилова и др. 2018a; 2018b; Polozova et al. 2021). На модели черепно-мозговой травмы у крыс в посттравматическом периоде зарегистрирована инактивация Na/K-АТФазы (Дерюгина, Шумилова 2017). Окислительный стресс и лактоацидоз снижали электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) и повышали их агрегацию на фоне развивающегося энергодефицита. Внутривентрикулярное введение цитофлавина к третьим суткам эксперимента восстанавливало ЭФПЭ (Дерюгина и др. 2021; Шумилова и др. 2018a; 2018b).

Данные, полученные нами в клинических условиях — картина кислотно-щелочного равновесия стабилизировалась на 2-3 сутки лечения — совпали с результатом экспериментов на модели ацидоза *in vitro* (Лопатин и др. 2023a). Негативные побочные эффекты, описанные при длительном использовании раствора гидрокарбоната натрия, при применении цитофлавина отсутствовали. Учитывая тот факт, что на модели ацидоза *in vitro* обнаружены ретино- и кардиопротекторные свойства цитофлавина, его применение, особенно у детей со сроком гестации от 24 недель, является предпочтительным.

В работе И. В. Виноградовой с соавторами (Виноградова и др. 2016) при изучении применения цитофлавина у глубоко недоношенных детей возраста $5,3 \pm 1,3$ и $6,4 \pm 1,8$ дней жизни в условиях кардиореанимации показана эффективность препарата при лечении постигмических повреждений миокарда и ЦНС.

В нашем исследовании средний возраст детей обеих исследуемых групп составил 1–2 дня. Дети не имели отличий по весу. Достоверных различий по гестационному возрасту детей между группами не было.

Таким образом, нами получены физиологические доказательства эффективности лечения цитофлавином метаболического ацидоза у детей сразу после рождения.

Заключение

Результаты клинической части исследования совпали с данными прямых экспериментов по изучению свойств цитофлавина и гидрокарбоната натрия в модели ацидоза *in vitro* (Лопатин и др. 2023b).

Проведенные исследования показали, что при коррекции метаболического ацидоза у новорожденных 1–2 суток жизни значимых различий между эффективностью длительного применения раствора цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия нет.

Однако необходимо отметить наличие у цитофлавина цитопротекторных свойств и отсутствие негативных побочных эффектов, развивающихся при длительной терапии раствором гидрокарбоната натрия, что делает его использование более физиологически обоснованным.

Результаты исследования позволяют обосновать применение цитофлавина для коррекции

метаболического ацидоза у недоношенных и доношенных младенцев с первого дня жизни.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

При проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей. Исследование одобрено Этическим комитетом Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий №1 Санкт-Петербурга, решение №1/23.

Ethics Approval

The study adhered to ethical guidelines for research involving human participants. The study was approved by the Ethical Committee of the Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies (Children's City Hospital No. 1), decision No. 1/23.

Литература

- Бульон, В. В., Хныченко, Л. К., Сапронов, Н. С. и др. (2000) Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 129, № 2, с. 149–151.
- Виноградова, И. В., Белова, А. Н., Краснов, М. В. и др. (2016) Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, т. 61, № 2, с. 100–104.
- Володин, Н. Н. (ред.). (2007) *Неонатология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 848 с.
- Володин, Н. Н., Дегтярев, Д. Н., Крючко, Д. С. (ред.). (2020) *Неонатология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 320 с.
- Володин, Н. Н., Рогаткин, С. О., Медведев, М. И. (2001) Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*, т. 101, № 7, с. 4–9.
- Дерюгина, А. В., Полозова, А. В., Иващенко, М. Н. и др. (2021) Состояния эритроцитов в посттравматический период черепно-мозговой травмы у крыс при действии цитофлавина. Оценка методом лазерной интерференционной микроскопии. *Цитология*, т. 63, № 3, с. 300–306. <https://doi.org/10.31857/S0041377121030020>
- Дерюгина, А. В., Шумилова, А. В. (2017) Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*, т. 117, № 11, с. 51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711151-55>
- Карташова, Е. А., Сарвилина, И. В. (2018). Влияние цитофлавина на молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с систолической артериальной гипертензией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, т. 11, № 5, с. 40–46. <https://doi.org/10.17116/kardio20181105140>
- Кирьяков, К. С., Хатагова, Р. Б., Тризна, Е. В. и др. (2018) Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, т. 63, № 1, с. 40–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45>

- Лопатин, А. И., Андреев, В. В., Пасатецкая, Н. А. и др. (2023a) Анализ влияния интенсивной терапии недоношенных на развитие ретинопатии новорожденных. *Медицинский алфавит*, № 26, с. 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-35-40>
- Лопатин, А. И., Пасатецкая, Н. А., Лопатина, Е. В., Андреев, В. В. (2023b) Применение цитофлавина для коррекции метаболических нарушений у новорожденных в критических состояниях. *Современные проблемы науки и образования*, № 5. <https://doi.org/10.17513/spno.32980>
- Ромашенко, О. В. (2021) Возможность персонализированного использования цитофлавина в качестве цитопротектора при ишемической болезни сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 84, № 10, с. 19–24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-19-24>
- Шумилова, А. В., Дерюгина, А. В., Гордлеева, С. Ю., Бояринов, Г. А. (2018a) Действие цитофлавина на электрокинетические и агрегационные показатели эритроцитов в пост-травматический период черепно-мозговой травмы в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 81, № 3, с. 20–23. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-3-20-23>
- Шумилова, А. В., Дерюгина, А. В., Никольский, В. О. и др. (2018b) Влияние цитофлавина на гемостаз после моделирования черепно-мозговой травмы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 81, № 12, с. 15–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-12-15-19>
- Юденкова, О. А., Жуков, В. А. (2006) Применение цитофлавина в первые часы острой цереброваскулярной ишемии. *Врач*, № 5, с. 67–70.
- Büyükkaragöz, B., Bakkaloğlu, S. A. (2023) Serum osmolality and hyperosmolar states. *Pediatric Nephrology*, vol. 38, no. 4, pp. 1013–1025. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05668-1>
- Polozova, A. V., Boyarinov, G. A., Nikolsky, V. O. et al. (2021) The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypiridin succinate. *BMC Neuroscience*, vol. 22, no. 1, article 57. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00657-w>
- Volpe, J. J. (2008) *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Publ., 1120 p.

References

- Bul'on, V. V., Khnychenko, L. S., Sapronov, N. S. et al. (2000) Korrektsiya posledstviy postishemicheskogo reperfusionnogo povrezhdeniya golovnogogo mozga tsitoflavinom [Correction of consequences of postischemic reperfusion brain damages with cytoflavin]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 129, no. 2, pp. 149–151. (In Russian)
- Büyükkaragöz, B., Bakkaloğlu, S. A. (2023) Serum osmolality and hyperosmolar states. *Pediatric Nephrology*, vol. 38, no. 4, pp. 1013–1025. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05668-1> (In English)
- Deryugina, A. V., Polozova, A. V., Ivashchenko, M. N. et al. (2021) Sostoyaniya ekhritrotsitov v posttravmaticheskiy period cherepno-mozgovoј travmy u krysa pri dejstvii tsitoflavina. Otsenka metodom lazernoj interferentsionnoj mikroskopii [Erythrocyte condition in the post-traumatic period of craniocerebral trauma under the action of cytoflavin. Assessment by laser interference microscopy]. *Tsitologiya — Cytology*, vol. 63, no. 3, pp. 300–306. <https://doi.org/10.31857/S0041377121030020> (In Russian)
- Deryugina, A. V., Shumilova, A. V. (2017) Vliyanie tsitoflavina na oksidativnyy stress i aktivnost' Na/K-ATFazy eritrocitov posle cherepno-mozgovoј travmy [An influence of cytoflavin on oxidative stress and activity of Na/K-ATPase of erythrocytes after brain trauma]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 117, no. 11, pp. 51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711151-55> (In Russian)
- Kartashova, E. A., Sarvilina, I. V. (2018) Vliyanie tsitoflavina na molekulyarnye mekhanizmy remodelirovaniya miokarda i sosudistoy stenki u patsientov s sistolicheskoy arterial'noy gipertenziyey [The influence of cytoflavin on molecular mechanisms of myocardial and vascular wall remodeling in patients with systolic arterial hypertension]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya — The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, vol. 11, no. 5, pp. 40–46. <https://doi.org/10.17116/kardio20181105140> (In Russian)
- Kiriakov, K. S., Khatagova, R. B., Trizna, E. V. et al. (2018) Korrektsiya kislотно-osnovnogo sostoyaniya pri gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii golovnogogo mozga u novorozhdennykh [Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, vol. 63, no. 1, pp. 40–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45> (In Russian)
- Lopatin, A. I., Andreev, V. V., Pasatetskaya, N. A. et al. (2023a) Analiz vliyaniya intensivnoy terapii nedonoshennykh na razvitie retinopatii novorozhdennykh [Analysis of the effect of intensive therapy of premature infants on the development of neonatal retinopathy]. *Meditsinskiy alfavit — Medical alphabet*, no. 26, pp. 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-35-40> (In Russian)
- Lopatin, A. I., Pasatetskaya, N. A., Lopatina, E. V., Andreev, V. V. (2023b) Primenenie tsitoflavina dlya korrektsii metabolicheskikh narusheniy u novorozhdennykh v kriticheskikh sostoyaniyakh [The use of cytoflavin for the correction of metabolic disorders in newborns in critical conditions]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya — Modern Problems of Science and Education*, no. 5. <https://doi.org/10.17513/spno.32980> (In Russian)

- Polozova, A. V., Boyarinov, G. A., Nikolsky, V. O. et al. (2021) The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate. *BMC Neuroscience*, vol. 22, no. 1, article 57. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00657-w> (In English)
- Romashchenko, O. V. (2021) *Vozmozhnost' personalizirovannogo ispol'zovaniya tsitoflavina v kachestve tsitoprotektora pri ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Possibility of personalized use of cytoflavin as cytoprotective agent in coronary heart disease]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 84, no. 10, pp. 19–24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-19-24> (In Russian)
- Shumilova, A. V., Deryugina, A. V., Gordleeva, S. Yu., Boyarinov, G. A. (2018a) *Dejstvie tsitoflavina na ehlektrokineticheskie i agregatsionnye pokazateli ekhritrotsitov v posttravmaticheskij period cherepno-mozgovej travmy v ehksperimente* [Cytoflavin action on electro-kinetic and aggregation indices of erythrocytes in the post-traumatic period of cerebrocranial injury in experiment] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 81, no. 3, pp. 20–23. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-3-20-23> (In Russian)
- Shumilova, A. V., Deryugina, A. V., Nikol'skii, V. O. et al. (2018b) *Vliyanie tsitoflavina na gemostaz posle modelirovaniya cherepno-mozgovej travmy* [The effect of cytoflavin on hemostasis during experimental cerebrocranial injury]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 81, no. 12, pp. 15–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-12-15-19> (In Russian)
- Vinogradova, I. V., Belova, A. N., Krasnov, M. V. et al. (2016) *Opyt primeneniya tsitoflavina u glubokonedonoshennykh detej* [Experience with cytoflavin used in extremely premature infants]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, vol. 61, no. 2, pp. 100–104. (In Russian)
- Volodin, N. N. (ed.). (2007) *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neonatology. National leadership]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 848 p. (In Russian).
- Volodin, N. N., Degtyarev, D. N., Kryuchko, D. S. (eds.). (2020) *Neonatologiya. Klinicheskiye rekomendatsii [Neonatology. Clinical guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 320 p. (In Russian).
- Volodin, N. N., Rogatkin, S. O., Medvedev, M. I. (2001) *Aktual'nye problemy perinatal'noj nevrologii na sovremennom etape* [Actual problems of perinatal neurology at the present stage]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 101, no. 7, pp. 4–9. (In Russian)
- Volpe, J. J. (2008) *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Publ., 1120 p. (In English)
- Yudenkova, O. A., Zhukov, V. A. (2006) *Primenenie tsitoflavina v pervye chasy ostroj tserebrovaskulyarnoj ishemii* [Cytoflavin use in the first hours of acute cerebrovascular ischemia]. *Vrach*, no. 5, pp. 67–70. (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.866/616.28-008.5

EDN TAORYD

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-177-185>

Вертикальная стойка при надевании головного убора у лиц с двусторонней вестибулярной гипофункцией: возможное участие эгоцентрической вертикали

Е. Н. Кравцова¹, А. Ю. Мейгал^{✉1}, Л. И. Герасимова-Мейгал¹, В. В. Дворянчиков²

¹Петрозаводский государственный университет, 185910, Россия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи
Министерства здравоохранения РФ, 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Сведения об авторах

Елена Николаевна Кравцова, SPIN-код: 3260-4471, ORCID: 0000-0002-2067-5764, e-mail: e.kravtsova@bk.ru

Александр Юрьевич Мейгал, SPIN-код: 6566-5637, Scopus AuthorID: 6701497479, ResearcherID: S-1102-2016, ORCID: 0000-0003-2088-5101, e-mail: meigal@petsu.ru

Людмила Ивановна Герасимова-Мейгал, SPIN-код: 2386-4426, Scopus AuthorID: 58910676400, ResearcherID: I-2982-2016, ORCID: 0000-0002-3677-3764, e-mail: gerasimova@petsu.ru

Владимир Владимирович Дворянчиков, SPIN-код: 3538-2406, Scopus Author ID: 55543501700, ORCID: 0000-0002-0925-7596, e-mail: 3162505@mail.ru

Для цитирования: Кравцова, Е. Н., Мейгал, А. Ю., Герасимова-Мейгал, Л. И., Дворянчиков, В. В. (2024) Вертикальная стойка при надевании головного убора у лиц с двусторонней вестибулярной гипофункцией: возможное участие эгоцентрической вертикали. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 177–185. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-177-185> EDN TAORYD

Получена 22 июля 2024; прошла рецензирование 1 октября 2024; принята 7 октября 2024.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Е. Н. Кравцова, А. Ю. Мейгал, Л. И. Герасимова-Мейгал, В. В. Дворянчиков (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Мужчина 66 лет (испытуемый S1) с двусторонней вестибулярной гипофункцией (ДВГ) при отоневрологическом обследовании сообщил, что способен уверенно ходить и управлять автомобилем только тогда, когда надета «любимая» (с его слов) шапка. Чтобы проверить достоверность этого феномена, была оценена функция равновесия у этого пациента, а также у группы других лиц с ДВГ ($n = 9$) и группы молодых здоровых испытуемых ($n = 23$, 20–21 год, МЗ) с помощью компьютерной стабилотрии в четырех условиях вертикальной стойки: 1) с открытыми глазами на твердой поверхности (ОТ); 2) с закрытыми глазами на твердой поверхности (ЗТ); 3) с открытыми глазами на слое поролона (ОП); 4) с закрытыми глазами на слое поролона (ЗП); в условиях относительно головного убора: 1) «в головном уборе» и 2) «без головного убора». Дважды проведенное обследование испытуемого S1 показало, что в таких «сложных» условиях, как ОП и ЗП, длина и площадь эллипса траектории общего центра давления (ОЦД) действительно уменьшались при надевании его привычной («любимой») шапки. В состоянии «в головном уборе» длина траектории ОЦД уменьшилась в группах ДВГ и МЗ в условиях ЗП и ОП ($p < 0,05$), а в группе ДВГ в состоянии ЗП уменьшалась и площадь эллипса ОЦД ($p < 0,05$). Таким образом, феномен лучшего равновесия при надевании головного убора был верифицирован для сложных условий стояния (на мягкой поверхности), как в группе ДВГ, так и у здоровых испытуемых. В основе этого феномена может лежать механизм усиления «эгоцентрической» («соматосенсорной») оси отсчета (вертикали) между головой и подошвами стоп.

Ключевые слова: двусторонняя вестибулярная гипофункция, стабилотрия, равновесие тела, головной убор, эгоцентрическая вертикаль, проба Ромберга

Vertical stance in 'no-hat' vs. 'in-a-hat' conditions in subjects with bilateral vestibular hypofunction: Probable inference of the egocentric vertical

E. N. Kravtsova¹, A. Yu. Meigal^{✉1}, L. I. Gerasimova-Meigal¹, V. V. Dvoryantchikov²

¹ Petrozavodsk State University, 33 Lenina Str., Petrozavodsk 185910, Russia

² Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9 Bronnitskaya Str., Saint Petersburg 190013, Russia

Authors

Elena N. Kravtsova, SPIN: [3260-4471](#), ORCID: [0000-0002-2067-5764](#), e-mail: e.kravtsova@bk.ru

Alexander Yu. Meigal, SPIN: [6566-5637](#), Scopus AuthorID: [6701497479](#), ResearcherID: [S-1102-2016](#), ORCID: [0000-0003-2088-5101](#), e-mail: meigal@petsu.ru

Liudmila I. Gerasimova-Meigal, SPIN: [2386-4426](#), Scopus AuthorID: [58910676400](#), ResearcherID: [I-2982-2016](#), ORCID: [0000-0002-3677-3764](#), e-mail: gerasimova@petsu.ru

Vladimir V. Dvoryantchikov, SPIN: [3538-2406](#), Scopus Author ID: [55543501700](#), ORCID: [0000-0002-0925-7596](#), e-mail: 3162505@mail.ru

For citation: Kravtsova, E. N., Meigal, A. Yu., Gerasimova-Meigal, L. I., Dvoryantchikov, V. V. (2024) Vertical stance in 'no-hat' vs. 'in-a-hat' conditions in subjects with bilateral vestibular hypofunction: Probable inference of the egocentric vertical.

Integrative Physiology, vol. 5, no. 2, pp. 177–185. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-177-185> EDN TAORYD

Received 22 July 2024; reviewed 1 October 2024; accepted 7 October 2024.

Funding: The study had no financial support.

Copyright: © E. N. Kravtsova, A. Yu. Meigal, L. I. Gerasimova-Meigal, V. V. Dvoryantchikov (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. During a clinical otoneurological examination, a 66-year-old male subject (S1) with bilateral vestibular hypofunction (BVH) reported that he could walk confidently and drive his car only while wearing his 'favorite' hat. To obtain evidence in support of his claim, we conducted a stabilometric analysis on the subject S1, a group of other BVH patients ($n = 9$), and a group of healthy young subjects ($n = 23$, aged 20–21, HY) under four standing conditions: (1) eyes open on a solid surface (EOS), (2) eyes closed on a solid surface (ECS), (3) eyes open on foam rubber (EOF), and (4) eyes closed on foam rubber (ECF). The subjects were also tested in two headwear conditions: (1) 'in-a-hat' and (2) 'no-hat'. Our findings revealed that under challenging conditions (EOF, ECF), the length and ellipse area of the center of pressure (CoP) trajectory were significantly reduced when the subject wore a hat. This effect was not observed under simpler conditions (EOS, ECS). In the 'in-a-hat' condition, both BVH and HY subjects exhibited shorter CoP trajectory lengths in EOF and ECF conditions ($p < 0.05$). Additionally, the CoP ellipse area decreased in the BVH group. These results suggest that the phenomenon of improved stance with a hat may be linked to the emergence of an egocentric (somatosensory) vertical reference axis between the head and feet.

Keywords: bilateral vestibular hypofunction, stabilometry, body balance, headwear, egocentric reference, Romberg's test

Introduction

Human body balance is maintained through the integration of vestibular, visual, and proprioceptive sensory systems (Foisy, Kapoula 2018). These systems organize gravicentric, allocentric, and egocentric coordinate or reference systems, respectively. The gravicentric system determines the gravitational vertical, a sense of balance and spatial orientation, underpinning the ability to distinguish between movements of the body and external objects (Foisy, Kapoula 2018; Mittelstaedt 1999). The allocentric system establishes the visual vertical,

which enables spatial awareness and the assessment of distances to objects (Lopez et al. 2007). The egocentric system provides information on joint position, movement, and inertia (Anastasopoulos et al. 1999; Foisy, Kapoula 2018). For effective spatial orientation and movement, these systems work together, though their relative contributions to balance can vary. Factors such as surface inclination and eye closure can modify the 'weighting' of each system (Feller et al. 2019), particularly in older adults, who tend to rely more on visual cues than proprioceptive references compared to younger individuals (Jaime 2014; Peterka 2002). Vestibular

input generally remains intact in older populations and in individuals with Parkinson's disease (Smith 2018).

In contrast, patients with bilateral vestibular hypofunction (BVH), where vestibular function is significantly diminished or absent bilaterally, rely more heavily on visual cues, often developing a condition referred to as 'visual dependence', which manifests as increased unsteadiness in low-visibility environments (darkness, twilight). On average, BVH occurs in 3.6% of individuals who complain of vertigo or dizziness (Grill et al. 2018).

In early 2023, during a routine medical visit, we examined a 66-year-old man with BVH (S1) who claimed that he could 'confidently walk and drive' only when wearing his 'favorite' hat. This cap has a tight fit and features a visor (Fig. 1, middle panel). According to the patient, he feels better oriented spatially when wearing the hat, which he believes helps him 'perceive' his position in space. We hypothesized that the patient, in addition to visual cues (allocentric), might need a tactile (somatosensory) vertical reference between his head and feet. In his case, this vertical is established through somatosensory (proprioceptive/tactile) stimulation of the head (a tight-fitting hat) and feet (support from soles of the feet). The concept of the 'motor vertical' or 'haptic vertical' has been previously discussed in the literature (Bury, Bock 2018; Clément et al. 2007). In addition, previous studies also discuss a 'sensory fusion' of the three sensory systems (Delle Monache et al. 2023; Vingerhoets et al. 2009; Wright et al. 2005; Yamamoto, Yamamoto 2006).

To test our hypothesis (the 'favorite hat' phenomenon) and validate S1's subjective experiences, we performed stabilometric assessments of vertical stance under various sensory conditions (with eyes open and closed (the Romberg test), standing on a hard surface or foam rubber), both with and without the hat. We also included additional BVH patients and healthy young subjects to compare the results across groups.

Materials and methods

Case report: Subject S1

Over the past two years, the subject, a 66-year-old man, has complained of severe instability, spatial imbalance, and a sensation of 'swaying of the surrounding visual environment in the vertical plane' when walking. However, he has never complained of dizziness. The subject was treated with antibacterial drugs for coronavirus infection

(Covid-19) and associated his complaints about postural instability with Covid-19. The subject cannot remember the name of the drug and his medical records are missing because the subject is a foreign resident. Additionally, he noted significant bilateral hearing loss over the past three years. The subject has hypertension (stage II, risk stage I) and is on antihypertensive therapy with the target blood pressure of 120/80 mm Hg. He denied any other chronic somatic, neurological, or orthopedic conditions and allergies to drugs. Notably, he claimed to walk unassisted and drive a car only when wearing his 'favorite' hat — a tight-fitting baseball cap with a visor (Fig. 1).

Before the study, the subject (S1) underwent general clinical, otolaryngological, and otoneurological examination. The audiologist diagnosed bilateral chronic sensorineural hearing loss. The following audiometric data were obtained: whisper AD/AS 1.5/2.0 meters, regular speaking AD/AS 6.0/6.0 meters (normal). Non-contrast magnetic resonance imaging of the brain and endoscopy of the digestive tract did not reveal any pathology. Vestibulometry revealed (1) absent spontaneous oculomotor responses; (2) normal slow gaze tracking; (3) normometric saccades; (4) bilateral positive Halmagyi-Curthoys Head Impulse Test (Rajamani et al. 2024); (5) pronounced unsteadiness without vectoriality in the Romberg test; (6) inability to perform the Fukuda-Unterberger Stepping Test (repetitive walking on the spot while blindfolded) (Hemm et al. 2023); (7) accurate finger touch tests; (8) pronounced unsteadiness when walking with eyes open; (9) inability to walk with eyes closed. Based on these data, the bilateral vestibular hypofunction (BVH) was diagnosed.

Subjects

The BVH group included 9 subjects (6 females, 3 males), diagnosed with BVH following standard otolaryngological and otoneurological evaluations. In all patients, BVH was confirmed through bithermal caloric testing, with a slow-phase nystagmus velocity no greater than 6 °/s bilaterally. In three patients, BVH developed as a result of ototoxic drug use — aminoglycoside antibiotic (two patients) and chemotherapy (one patient). One patient associated the development of BVH with therapy of new coronavirus COVID-19 infection (the name of the drug was not found). One patient had bilateral Meniere's disease in the final stage, and one patient had a history of an autoimmune disease (Wegener's disease). In the remaining patients, the cause of BVH was considered idiopathic. None of the BVH subjects reported improved balance while wearing a hat.



Fig. 1. Left panel — S1 without a hat; middle panel — S1 with his ‘favorite’ hat on; right panel — a young healthy subject in a fur winter hat (photo by E. N. Kravtsova, 2022)

The healthy young group (HY) included 23 subjects (15 females, 8 males) aged 20–31 years, with no otological, neurological, or orthopedic conditions. Informed consent was obtained from all the subjects, and the study was approved by the Joint Committee for Medical Ethics of the Ministry of Health Care of the Republic of Karelia and Petrozavodsk State University (approval No 34 dated 22 April 2015). The anthropometric data on the studied groups is summarized in Table 1.

Videonystagmography

Before the study, all the subjects underwent videonystagmography (VNG) (Moideen et al. 2023). It is a pupil motion video capture technology during caloric testing (VNG, Intracoustic A/S, Denmark). In BVH subjects, spontaneous cervical nystagmus was not observed. During bithermal caloric testing, the mean velocity of the slower phase of nystagmus ranged from 3 to 4 °/s, which reliably confirmed the diagnosis of BVH. In contrast, healthy young subjects exhibited clear nystagmus in response to both cold (30 °C air) and warm (44 °C air) caloric stimuli, producing a characteristic ‘butterfly’ pattern (Fig. 2).

Computer-based stabilometry

Standing conditions. The stability of stance was assessed using ST150 force stabilometric plate (MERA, Moscow, Russia). Stabilometry was performed in an upright ‘European stance’ (heels together, toes apart) under four different standing conditions: (1) eyes open on a solid surface (EOS); (2) eyes closed on a solid surface (ECS, the Romberg test); (3) eyes open on 15 cm thick foam rubber (EOF, the Foot Reaction Test); (4) eyes closed on foam rubber (ECF) (Meigal et al. 2021). The EOS condition was considered a simple sensory condition (Forbes et al. 2018), reflecting typical everyday circumstances. The other conditions (ECS, EOF, and ECF) were categorized as complex sensory conditions, with ECF being the most complex due to the combined loss of vision and reduced proprioceptive feedback from the soles of the feet (Meigal et al. 2021).

Headwear conditions. In each of the four standing conditions, the trajectory length (L, mm) and 95% confidence ellipse area (S, mm²) of the common center of pressure (CoP) was recorded. During stabilometric testing, S1 wore his ‘favorite’ tight-

Table 1. Anthropometric characteristics of the studied groups

Group	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI
BVH	63.4 ± 10.2	166.7 ± 13.7	80.2 ± 20.3	28.7 ± 5.6
HY	23.3 ± 3.1	170.8 ± 9.3	68.3 ± 12.5	23.4 ± 3.8

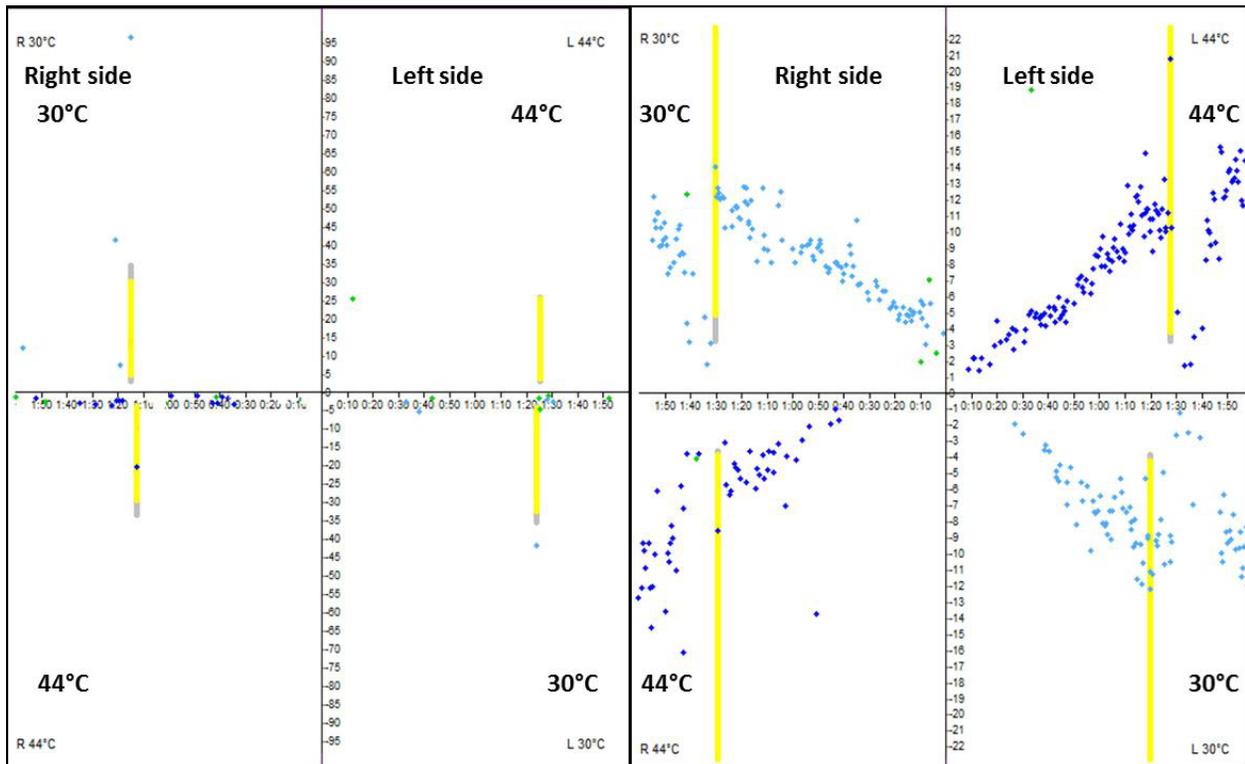


Fig. 2. Videonystagmograms of the subject with BVH (left panel) and a representative healthy young subject (right panel). In the healthy subject (right panel), eye movements are directed toward the warm stimulus (dark blue dots, 44 °C air) and in the opposite direction from the cold stimulus (light blue dots, 30 °C air), symmetrically. In contrast, the left panel shows no reaction to caloric stimuli. The yellow vertical bars indicate a sudden light flash stimulus, after which, in normal subjects, the eyes cease to deviate in response to the caloric stimuli for several seconds (right image)

fitting cap with a visor (Fig. 1). This study was conducted under two conditions: ‘in-a-hat’ and ‘no-hat’ twice, with a six months interval between measurements. Similarly, the BVH and HY groups underwent stabilometry under the same standing and headwear conditions, with the visor cap replaced by a fur winter hat weighing approximately 200 g (see Fig. 1B).

Statistics

A comparison between the ‘in-a-hat’ and ‘no-hat’ conditions was performed using the Wilcoxon test (IBM SPSS Statistics 21.0, SPSS, IBM Corporation, Chicago, IL, USA).

Results

The stabilometric characteristics of the subject with BVH (S1) are presented in Table 2. The length of the CoP trajectory is shown across four standing conditions on a force platform and two headwear conditions — ‘no-hat’ and ‘in-a-hat’. Under regular (simple) standing conditions (EOS), the difference between the headwear conditions was negligible. However, when vision and/or proprioception from

the soles were deprived, the CoP trajectory was notably shorter in the ‘in-a-hat’ condition. A similar pattern was observed for the CoP ellipse area (see Table 2).

In the group of young healthy controls, a similar trend was observed regarding the CoP trajectory — it increased with the progression of more challenging conditions from standing with eyes open on a firm surface to standing with eyes closed on foam rubber (Table 3). Wearing a hat resulted in a shortening of the CoP trajectory in EOF and ECF conditions, i. e., in the most challenging tasks. However, this effect was not observed for the CoP ellipse area (Table 4).

Discussion

The original research question was to empirically test the claim of a subject with BVH that wearing a hat significantly improved his ability to maintain an upright posture and walk. We hypothesized that wearing a hat may help establish or reinforce the proprioceptive (‘egocentric’ or internal) vertical between the soles of the feet and the head, thereby enhancing body balance. To test

Table 2. Trajectory length and ellipse area of CoP in S1 with BVH under different standing and headwear conditions

Condition	EOS	ECS	EOF	ECF
First trial, the trajectory length (mm)				
no-hat	531	1.955	898	3.042
in-a-hat	516	1.220	659	2.939
Second trial, the trajectory length (mm)				
no-hat	361	1.069	1.186	2.819
in-a-hat	394	861	921	1.991
First trial, 95% confidence ellipse square (mm ²)				
no-hat	460	3.890	1.358	8.001
in-a-hat	460	1.549	562	5.441
Second trial, 95% confidence ellipse square (mm ²)				
no-hat	633	2.302	1.117	7.584
in-a-hat	232	1.368	661	5.291

Table 3. Trajectory length and ellipse area of CoP in the BVH group under different standing and headwear conditions

Condition	EOS	ECS	EOF	ECF
The trajectory length (mm)				
no-hat	445 ± 145	1061 ± 691	1.104 ± 543	2.267 ± 2.938
in-a-hat	440 ± 128	942 ± 576	440 ± 128	942 ± 576**
Wilcoxon Signed Ranks test, p	0.635	0.086	0.028	0.046
95% confidence ellipse area (mm ²)				
no-hat	533 ± 678	1.699 ± 115	1.159 ± 108	4.189 ± 623
in-a-hat	447 ± 596	1.266 ± 328	1.005 ± 963	2.995 ± 817**
Wilcoxon test, p	0.401	0.110	0.139	0.038

Table 4. Trajectory length and ellipse area of CoP in the young and healthy control group under different standing and headwear conditions

Condition	EOS	ECS	EOF	ECF
The trajectory length (mm)				
no-hat	213 ± 54	320 ± 91	448 ± 249	1.004 ± 404
in-a-hat	241 ± 64	329 ± 106	369 ± 73*	900 ± 266**
Wilcoxon test, p	0.126	0.664	0.027	0.013
95% confidence ellipse area (mm ²)				
no-hat	131 ± 115	175 ± 115	200 ± 108	827 ± 623
in-a-hat	151 ± 85	213 ± 128	271 ± 273	763 ± 317
Wilcoxon test, p	0.278	0.485	0.196	0.979

this hypothesis, we conducted a study involving this subject, as well as a group of individuals with BVH and a group of healthy young adults. All participants were tested under four standing conditions (eyes open, eyes closed, standing on a solid or foam surface, or both) and two headwear conditions — wearing a hat and without a hat — using computer-assisted stabilometry. We hypothesized that wearing a hat would improve upright posture in both the subject with BVH and healthy young adults.

Repeated examination of the subject with BVH showed that under challenging conditions (standing on foam rubber with eyes closed or open), both the length and the ellipse area of the CoP trajectory significantly reduced *when the hat was on*. However, under standard conditions (staying on a hard surface with eyes open) this effect was not observed.

Similarly, in both the BVH group and a group of healthy young adults, wearing a hat resulted in greater stability during standing under challenging conditions (standing on foam rubber with eyes closed or open). Taken together, these findings suggest that wearing a hat may have positively influenced the stability of a vertical stance, as evidenced by a reduction in CoP trajectory length and, to a lesser degree, the 95% confidence ellipse area under the most challenging conditions (standing on a soft foam surface with eyes closed).

To date, we have found no studies in the existing scientific literature investigating the effect of wearing a headdress on an individual's vertical stance or walking. However, several studies have demonstrated that tactile stimuli ('tactile tips') can significantly improve awareness of *peripersonal* space and spatial orientation when eyes are closed (D'Angelo et al. 2018; Gurfinkel et al. 1993; Holmes, Spence 2004).

Provisionally, we have referred to the enhanced stability observed when wearing a hat as the 'favorite hat' phenomenon. To some extent, this phenomenon in both healthy individuals and those with BVH can be considered within the framework of concepts such as 'peripersonal space', 'body schema', and the 'system of internal representations' (D'Angelo et al. 2018; Holmes, Spence 2004; Levik 2021).

Physically, a headdress has weight (typically several hundred grams) and, as such, exhibits inertia when the head moves. Furthermore, a close fit of the headdress on the head, with tight contact to the scalp, may mechanically stimulate cutaneous receptors and subcutaneous proprioceptors.

In the standing position, during a vertical stance, the soles of the feet are stimulated by the supporting surface ('supporting afferents'). Thus, the simultaneous stimulation of proprioceptors at two opposite extremities of the body — the head and

the soles of the feet — may contribute to the establishment of a proprioceptive (or 'egocentric') vertical, complementing the gravicentric and visual ('allocentric') vertical.

This is consistent with earlier studies highlighting the significance of the 'longitudinal' or 'motor' vertical in standing (Bury, Bock 2018; Clément et al. 2007) and 'haptic vertical' (Fraser et al. 2015). Under the most challenging standing conditions (standing on a soft foam surface with eyes closed or open), this 'proprioceptive' vertical may provide additional information about the body's spatial orientation, similar to the 'tactile tips' described by Gurfinkel (Gurfinkel et al. 1993) and Levik (Levik 2021).

Thus, the mechanism underlying the effect of wearing a hat during upright stance may involve the enhancement of the 'longitudinal' body axis from the soles of the feet to the head through the stimulation of head exteroceptors (skin) and proprioceptors (scalp).

Limitations to the study and future studies

A limitation of this study pertains to the variability in headgear worn by the subjects. Specifically, S1 wore his 'favorite' hat (a visor cap) that was not available for use by the other study participants, as S1 wears the hat literally all the time and resides in a different country. Additionally, the visor cap did not fit all of the other subjects in the study. Consequently, a fur winter hat was chosen for the remaining participants, as it was deemed the most suitable alternative.

Conclusion

In the present study, the claim made by an individual with bilateral vestibular hypofunction that wearing a hat enhances his spatial orientation and walking efficiency was experimentally validated. This phenomenon was also observed in a group of BVH patients and a group of healthy young adults. We hypothesized that the 'in-a-hat phenomenon' may be attributable to mechanisms that strengthen the egocentric internal reference or the body's longitudinal axis, ultimately influencing the internal representation system.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Соответствие принципам этики

Перед началом исследования все участники получили объяснение процедуры и рисков, с которыми впоследствии придется столкнуться при их участии, и предоставили информированное согласие на участие в этом исследовании. Исследование одобрено Объединенным комитетом по медицинской этике Министерства здравоохранения Республики Карелия и Петрозаводского государственного университета № 34 от 22 апреля 2015 г., все процедуры проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Ethics Approval

Prior to the commencement of the study, all participants were thoroughly briefed on the procedure and potential risks associated with their involvement, and they provided informed consent to participate in the study. The study was approved by the Joint Committee for Medical Ethics of the Ministry of Health Care of the Republic of Karelia and Petrozavodsk State University (approval No 34 dated 22 April 2015). All the procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Вклад авторов

а. Кравцова Елена Николаевна — концептуализация, методология, формальный анализ, исследование, подготовка оригинального про-

екта, написание — рецензирование, редактирование;

б. Мейгал Александр Юрьвич — концептуализация, курирование данных, формальный анализ, исследование, подготовка оригинального проекта, написание — рецензирование, редактирование, администрирование проекта;

в. Герасимова-Мейгал Людмила Ивановна — формальный анализ и исследование, подготовка оригинального проекта, написание — рецензирование, редактирование, визуализация;

г. Дворянчиков Владимир Владимирович — концептуализация, методология, подготовка оригинального проекта, написание — рецензирование, редактирование.

Author Contributions

a. Elena N. Kravtsova — conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, original draft preparation, writing and reviewing, editing;

b. Alexander Yu. Meigal — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, original draft preparation, writing and reviewing, editing, project administration;

c. Liudmila I. Gerasimova-Meigal — formal analysis and investigation, original draft preparation, writing and reviewing, editing, visualization;

d. Vladimir V. Dvoryantchikov — conceptualization, methodology, original draft preparation, writing and reviewing, editing.

References

- Anastasopoulos, D., Bronstein, A., Haslwanter, T. et al. (1999) The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 871, no. 1, pp. 379–383. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09199.x> (In English)
- Bury, N., Bock, O. (2018) The habitual motor vertical of humans depends on gravicentric and egocentric cues, but only little on visual cues. *Experimental Brain Research*, vol. 236, no. 10, pp. 2545–2552. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5316-1> (In English)
- Clément, G., Arnesen, T. N., Olsen, M. H., Sylvestre, B. (2007) Perception of longitudinal body axis in microgravity during parabolic flight. *Neuroscience Letters*, vol. 413, no. 2, pp. 150–153. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.047> (In English)
- D'Angelo, M., di Pellegrino, G., Seriani, S. et al. (2018) The sense of agency shapes body schema and peripersonal space. *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, article 13847. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32238-z> (In English)
- Delle Monache, S., Paolucci, G., Scalici, F. et al. (2023) Interception of vertically approaching objects: Temporal recruitment of the internal model of gravity and contribution of optical information. *Frontiers in Physiology*, vol. 14, article 1266332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1266332> (In English)
- Feller, K. J., Peterka, R. J., Horak, F. B. (2019) Sensory re-weighting for postural control in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neurosciences*, vol. 13, article 126. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00126> (In English)
- Foisy, A., Kapoula, Z. (2018) Plantar cutaneous afferents influence the perception of subjective visual vertical in quiet stance. *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, article 14939. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33268-3> (In English)
- Forbes, P. A., Chen, A., Blouin, J. S. (2018) Sensorimotor control of standing balance. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 159, pp. 61–83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00004-5> (In English)

- Fraser, L. E., Makooie, B., Harris, L. R. (2015) The subjective visual vertical and the subjective haptic vertical across different gravity estimates. *PLoS One*, vol. 10, no. 12, article e0145528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145528> (In English)
- Grill, E., Heuberger, M., Strobl, R. et al. (2018) Prevalence, determinants, and consequences of vestibular hypofunction. Results from the KORA-FF4 Survey. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 1076. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01076> (In English)
- Gurfinkel, V. S., Lestienne, F., Levik, Yu. S., Popov, K. E. (1993) Egocentric references and human spatial orientation in microgravity. I. Perception of complex tactile stimuli. *Experimental Brain Research*, vol. 95, no. 2, pp. 339–342. <https://doi.org/10.1007/BF00229791> (In English)
- Hemm, S., Baumann, D., Duarte da Costa, V., Tarnutzer, A. A. (2023) Test-re-test reliability and dynamics of the Fukuda-Unterberger stepping test. *Frontiers in Neurology*, vol. 14, article 1128760. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1128760> (In English)
- Holmes, N. P., Spence, C. (2004) The body schema and the multisensory representation(s) of peripersonal space. *Cognitive Processing*, vol. 5, no. 2, pp. 94–105. <https://doi.org/10.1007/s10339-004-0013-3> (In English)
- Jaime, M., Longard, J., Moore, C. (2014) Developmental changes in the visual-proprioceptive integration threshold of children. *Journal of Experimental Child Psychology*, vol. 125, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2013.11.004> (In English)
- Levik, Y. S. (2021) Motor control based on the internal representation system on the earth and in space. *Human Physiology*, vol. 47, no. 3, pp. 335–351. <https://doi.org/10.1134/S0362119721030099> (In English)
- Lopez, C., Lacour, M., Ahmadi, A. E. et al. (2007) Changes of visual vertical perception: a long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. *Neuropsychologia*, vol. 45, no. 9, pp. 2025–2037. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.004> (In English)
- Meigal, A. Y., Kravtsova, E. N., Gerasimova-Meigal, L. I. et al. (2021) Contribution of various sensory inputs to vertical stance and locomotion in humans: robust assessment with stabilography and motion videocapture. In: *Proceedings 28th conference of Open Innovations Association FRUCT Association*. Russia, Moscow, pp. 286–292. <https://doi.org/10.23919/FRUCT50888.2021.9347603> (In English)
- Mittelstaedt, H. (1999). The role of the otoliths in perception of the vertical and in path integration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 871, no. 1, pp. 334–344. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09196.x> (In English)
- Moideen, A., Konkimalla, A., Tyagi, A. K. et al. (2023) Cross-Sectional analysis of videonystagmography (VNG) findings in balance disorders. *Cureus*, vol. 15, no. 2, article e34795. <https://doi.org/10.7759/cureus.34795> (In English)
- Peterka, R. J. (2002) Sensorimotor integration in human postural control. *Journal of Neurophysiology*, vol. 88, no. 3, pp. 1097–1118. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1097> (In English)
- Rajamani, S. K., Iyer, R. S., Venkatraman, A. (2024) Comparison of Halmágyi–Curthoys head impulse (Thrust) test with Romberg’s test in detection of vestibular hypofunctioning in vertigo patients. *Journal of Otorhinolaryngology, Hearing and Balance Medicine*, vol. 5, no. 1, article 4. <https://doi.org/10.3390/ohbm5010004> (In English)
- Smith, P. F. (2018) Vestibular functions and Parkinson’s disease. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 1085. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01085> (In English)
- Vingerhoets, R. A., De Vrijer, M., Van Gisbergen, J. A., Medendorp, W. P. (2009) Fusion of visual and vestibular tilt cues in the perception of visual vertical. *Journal of Neurophysiology*, vol. 101, no. 3, pp. 1321–1333. <https://doi.org/10.1152/jn.90725.2008> (In English)
- Wright, W. G., DiZio, P., Lackner, J. R. (2005) Vertical linear self-motion perception during visual and inertial motion: More than weighted summation of sensory inputs. *Journal of Vestibular Research*, vol. 15, no. 4, pp. 185–195. (In English)
- Yamamoto, S., Yamamoto, M. (2006) Effects of the gravitational vertical on the visual perception of reversible figures. *Neuroscience Research*, vol. 55, no. 2, pp. 218–221. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.02.014> (In English)



УДК 57.085.23

EDN ЕТТНОР

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195>

Влияние сочетаний аминокислот и дипептидов на жизнеспособность культур тканей нервной и иммунной систем молодых и старых крыс

Н. И. Чалисова^{✉1,2}, Г. А. Рыжак², Е. А. Никитина^{1,3}, А. В. Рубинский⁴

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

³ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Сведения об авторах

Наталья Иосифовна Чалисова, SPIN-код: [2139-7608](#), ORCID: [0000-0002-2371-0043](#), e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Галина Анатольевна Рыжак, SPIN-код: [5543-5974](#), ORCID: [0000-0003-2536-1438](#), e-mail: galina@gerontology.ru

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: [7844-8621](#), Scopus AuthorID: [56603106300](#), ResearcherID: [L-5761-2014](#), ORCID: [0000-0003-1897-8392](#), e-mail: 21074@mail.ru

Артемий Владимирович Рубинский, SPIN-код: [3020-0781](#), ORCID: [0000-0003-1041-8745](#), e-mail: rubinskiyav@1spbmgmu.ru

Для цитирования: Чалисова, Н. И., Рыжак, Г. А., Никитина, Е. А., Рубинский, А. В. (2024) Влияние сочетаний аминокислот и дипептидов на жизнеспособность культур тканей нервной и иммунной систем молодых и старых крыс. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 186–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195> EDN ЕТТНОР

Получена 27 марта 2024; прошла рецензирование 3 апреля 2024; принята 4 апреля 2024.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№1021062411629-7-3.1.4).

Права: © Н. И. Чалисова, Г. А. Рыжак, Е. А. Никитина, А. В. Рубинский (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии](#) CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Одно из приоритетных направлений в современной биологии и медицине — изучение регуляторных механизмов повышения жизнеспособности многоклеточных систем. Многие из 20 кодируемых аминокислот стимулируют клеточную пролиферацию в органотипической культуре различных тканей экспериментальных животных. Также известно, что в основе физической жизнеспособности лежит скорость восстановления организма путем стимуляции клеток к пролиферации или апоптозу, осуществляемой под влиянием цитокинов и/или пептидов. В Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии была разработана технология выделения из различных органов и тканей телат полипептидных комплексов, влияющих на органотипическую культуру тканей экспериментальных животных. В состав полипептидных комплексов входят короткие пептиды — тетра-, три- и дипептиды, которые, являясь минорными компонентами исследованных полипептидных комплексов, обладают высокой биологической активностью. На основе этих данных может быть осуществлена разработка новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики общих гериатрических синдромов (например, старческой астении), а также заболеваний различных органов с учетом принципа тканеспецифичности. Целью работы было исследование эффекта различных комбинаций L-аминокислот и дипептидов на жизнеспособность клеток в органотипической культуре ткани нервной и иммунной систем у крыс разного возраста.

Ключевые слова: аминокислоты, дипептиды, жизнеспособность, органотипическая культура ткани, нервная система, иммунная система

The effect of amino acid and dipeptide combinations on the viability of nervous and immune tissue cultures in young and old rats

N. I. Chalisova^{✉1,2}, G. A. Ryzhak², E. A. Nikitina^{1,3}, A. V. Rubinskiy⁴

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo Ave., Saint Petersburg 197110, Russia

³ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg 197022, Russia

Authors

Natalia I. Chalisova, ORCID: SPIN: 2139-7608, 0000-0002-2371-0043, e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Galina A. Ryzhak, SPIN: 5543-5974, ORCID: 0000-0003-2536-1438, e-mail: galina@gerontology.ru

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Artemiy V. Rubinskiy, SPIN: 3020-0781, ORCID: 0000-0003-1041-8745, e-mail: rubinskiyav@lspbmgmu.ru

For citation: Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A., Rubinskiy, A. V. (2024) The effect of amino acid and dipeptide combinations on the viability of nervous and immune tissue cultures in young and old rats. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 186–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195> EDN ETTHOP

Received 27 March 2024; reviewed 3 April 2024; accepted 4 April 2024.

Funding: The study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (№1021062411629-7-3.1.4).

Copyright: © N. I. Chalisova, G. A. Ryzhak, E. A. Nikitina, A. V. Rubinskiy (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. One of the priority areas of contemporary biology and medicine is the investigation of regulatory mechanisms that enhance the viability of multicellular systems. Many of the 20 coding amino acids are known to stimulate cell proliferation in organotypic cultures of various tissues in experimental animals. Additionally, the processes of recovery — whether through stimulation of cell proliferation or apoptosis, mediated by cytokines and/or peptides — are closely linked to cell viability. In this context, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology has developed a method to extract polypeptide complexes from various organs and tissues of young cattle. These complexes contain tetra-, tri-, and dipeptides, which, despite being minor components of the complexes, exhibit high biological activity. Based on these findings, novel therapeutic agents may be developed for the treatment and prevention of common geriatric syndromes, such as senile asthenia syndrome, as well as for addressing age-related pathologies with a focus on tissue specificity. The aim of this study was to evaluate the effects of different combinations of L-amino acids and dipeptides on cell viability in organotypic nervous and immune tissue cultures in rats of different ages.

Keywords: amino acids, dipeptides, viability, organotypic culture, nervous system, immune system

Введение

Процесс выделения и определения биологической активности как самих пептидов, так и входящих в их состав аминокислот является чрезвычайно трудоемким, требует оценки активности многих сотен образцов, что практически сложно осуществимо в течение короткого периода времени. Определение активности необходимо, так как в последние годы научные данные позволяют предполагать, что и аминокислоты, и низкомолекулярные пептиды способствуют жизнеспособности после стресса. Однако механизмы их действия не изучены. Так, β-аланин может приводить к повышению рабо-

тоспособности и улучшению здоровья (Fedoreyeva et al. 2011), хотя аналогичным действием обладает и дипептид карнозин (Calabrese et al. 2020), в составе которого одна из двух аминокислот — β-аланин. Также установлено, что аминокислота метионин опосредует эпигенетическую модуляцию экспрессии и способствует резистентности к социальному стрессу (Bisset, Howlen 2022). Дипептиды активно изучают в качестве протекторов ишемии головного мозга (Vasconcelos et al. 2015), а также для улучшения когнитивных (Masuoka et al. 2021) и физических (Ostfeld, Hoffman 2023) возможностей человека. Однако в ряде публикаций для профилактики старческой астении и увеличения

продолжительности жизни рекомендуют диеты с ограничением потребления комплексов (Bilen et al. 2020) или отдельных групп аминокислот (например, аминокислот с разветвленной цепью (Richardson et al. 2021)). Установлено согласованное действие коротких пептидов и составляющих их аминокислот в качестве эпигенетических модуляторов (Vanyushin, Khavinson 2016). Однако информации о влиянии дипептидов на процессы старения и снижения жизнеспособности крайне недостаточно (Anisimov, Khavinson 2010).

В связи с этим, важной остается задача изучения влияния синтетических пептидов на процессы старения и возрастной жизнеспособности, что требует быстрого получения биологически активных пептидов с различными свойствами, но без использования дорогостоящего сырья и длительных методов очистки. В Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии для их получения был применен новый методический подход (Журкович и др. 2020). На основе анализа аминокислотного состава экстрагированных природных пептидных комплексов, а также с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) были сконструированы и синтезированы короткие пептиды (Чалисова и др. 2011). После аминокислотного анализа комплекса полипептидных фракций какой-либо ткани млекопитающих отбирали аминокислоты, присутствующие в соответствующих препаратах в наибольшем количестве. При конструировании первичной структуры пептида учитывали данные расчетов энергетически выгодных конформаций для ионизированной молекулы. Такой подход позволил разработать технологию получения пептидных регуляторов функциональной активности различных тканей. Способность влиять на скорость основных клеточных процессов — пролиферацию и апоптоз, и, как следствие, вызывать изменение количества клеток, по сравнению с контролем, является одним из общих свойств пептидов млекопитающих, а также 20 кодируемых аминокислот (Хавинсон и др. 2015). Пептиды участвуют в регуляции физиологических процессов во всех тканях и органах на разных уровнях, от отдельных клеточных функций до сложного функционирования целостного организма, включая поведение (Zalomaeva et al. 2020). Известно, что процессы регуляции жизнедеятельности претерпевают изменения с возрастом. В этой связи изучение влияния полипептидных комплексов (ППК) на ткани организма в раз-

личные возрастные периоды крайне востребовано.

Целью настоящей работы было исследование эффекта различных комбинаций L-аминокислот и дипептидов на жизнеспособность клеток в органотипической культуре ткани нервной и иммунной систем у крыс разного возраста. В задачи исследования входил сравнительный анализ пролиферативной активности тканей коры и подкорковых структур головного мозга, а также селезенки молодых и старых крыс при сочетанном действии аминокислот и дипептидов.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в работе использовали метод органотипического культивирования тканей коры, подкорковых структур и селезенки молодых (5-месячных) и старых (18-месячных) крыс линии Wistar из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Экспериментальный протокол утвержден Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН; работу проводили в соответствии с международными принципами биомедицинских исследований с использованием животных. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и световом режиме 12:12 ч.

В экспериментах использовано 450 эксплантатов коры головного мозга, 400 эксплантатов подкорковых структур головного мозга (нервная система) и 350 эксплантатов ткани селезенки (иммунная система). К каждой ткани добавляли дипептиды, синтезированные на основе ППК соответствующих тканей.

Питательная среда с pH = 7,2 содержала 35% раствора Хенкса, 35% среды Игла, 25% фетальной бычьей сыворотки с добавлением глюкозы (0,6%), инсулина (0,5 ед/мл) и гентамицина (100 ед/мл). Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты тканей крыс разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм, которые помещали в чашки Петри. L-аминокислоты (Sigma, США) вводили в культуральную среду в концентрациях 0,05 нг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 1 мл питательной среды с аминокислотами исследуемой концентрации. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 36,8 °C и через трое суток просматривали под фазово-контрастным микроскопом. При прижизненном

наблюдении с помощью микроскопа уже через 24 часа культивирования в эксплантатах тканей можно было выделить две зоны: более плотную — центральную, а также периферическую в виде ореола вокруг эксплантата из пролиферирующих и мигрирующих клеток.

Для количественной оценки влияния исследуемых препаратов использовали морфометрический метод и пакет программ PhotoM 1.2. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади всего эксплантата, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа. Сторона квадрата при увеличении $3,5 \times 10$ равнялась 150 мкм. Значения ИП выражали в процентах по сравнению со значениями ИП контрольных эксплантатов, которые принимали за 100%. Достоверность различий ИП контрольных и экспериментальных образцов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Статистическую обработку производили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка.

Результаты исследования

Стимулирующее влияние на ИП эксплантатов коры головного мозга молодых крыс до $+ 41 \pm 2\%$ ($p < 0,05$) оказывал дипептид Asp-Ser, что со-

гласуется с ранее полученными данными (Чалисова и др. 2023). При сочетании со стимулирующей до $+ 25 \pm 5\%$ аминокислотой лейцином ИП увеличивался до $+ 55 \pm 8\%$, т. е. на 14%. В эксплантатах коры головного мозга старых крыс это сочетание дипептида с аминокислотой увеличивало ИП на 19% (табл. 1).

Стимулирующее влияние на ИП эксплантатов подкорковых структур головного мозга молодых крыс до $+ 27 \pm 2\%$ ($p < 0,05$) оказывал дипептид Glu-Asp, но при сочетании со стимулирующей до $+ 23 \pm 5\%$ аминокислотой триптофаном ИП увеличивался до $+ 47 \pm 4\%$, т. е. на 20%. В эксплантатах подкорковых структур головного мозга старых крыс сочетание дипептида Glu-Asp с триптофаном увеличивало ИП на 28% (табл. 2).

Стимулирующее влияние на ИП эксплантатов селезенки молодых крыс до $+ 42 \pm 9\%$ ($p < 0,05$) оказывал дипептид Asp-Trp, но при сочетании со стимулирующей до $+ 36 \pm 5\%$ аминокислотой аспарагином ИП увеличивался до $+ 47 \pm 4\%$, т. е. на 13%. В эксплантатах селезенки старых крыс сочетание дипептида Asp-Trp с аспарагином увеличивало ИП на 28% (табл. 3).

В целом ИП эксплантатов тканей молодых крыс был несколько выше, чем ИП эксплантатов тканей старых крыс (табл. 1–3). Однако статистически достоверных различий не выявлено, что позволяет говорить о стимулирующем влиянии исследуемых веществ на клеточную пролиферацию независимо от возраста.

Табл. 1. Влияние дипептида Asp-Ser и его сочетания с аминокислотой Leu на ИП (%) эксплантатов коры головного мозга крыс

Пептид / аминокислота	Кора головного мозга	
	Индекс площади (ИП, %)	
	Молодые крысы	Старые крысы
Дипептид Asp-Ser	$+ 41 \pm 2^*$	$+ 32 \pm 7^*$
Аминокислота Leu	$+ 25 \pm 5^*$	$+ 20 \pm 2^*$
Дипептид Asp-Ser + аминокислота Leu	$+ 55 \pm 8^*$	$+ 51 \pm 7^*$

Примечание: * — отличия по сравнению с индексом площади в контроле ($p < 0,05$)

Table 1. Effect of Asp-Ser dipeptide and its combination with Leu amino acid on the AI (%) of rat cortical explants

Peptide / amino acid	Brain cortex	
	Area index (AI, %)	
	Young rats	Old rats
Asp-Ser dipeptide	$+ 41 \pm 2^*$	$+ 32 \pm 7^*$
Leu amino acid	$+ 25 \pm 5^*$	$+ 20 \pm 2^*$
Asp-Ser dipeptide + Leu amino acid	$+ 55 \pm 8^*$	$+ 51 \pm 7^*$

Note: * — differences compared to the area index of the control group ($p < 0.05$).

Табл. 2. Влияние дипептида Glu-Asp и его сочетания с аминокислотой Trp на ИП (%) эксплантатов подкорковых структур головного мозга крыс

Пептид / аминокислота	Подкорковые структуры головного мозга	
	Индекс площади (ИП, %)	
	Молодые крысы	Старые крысы
Дипептид Glu-Asp	+ 27 ± 2*	+ 25 ± 7*
Аминокислота Trp	+ 23 ± 5*	+ 18 ± 2*
Дипептид Glu-Asp + аминокислота Trp	+ 47 ± 4*	+ 53 ± 7*

Примечание: * — отличия по сравнению с индексом площади в контроле (p < 0,05).

Table 2. Effect of Glu-Asp dipeptide and its combination with Trp amino acid on the AI (%) of subcortical structure explants in rats

Peptide / amino acid	Subcortical brain structures	
	Area index (AI, %)	
	Young rats	Old rats
Glu-Asp dipeptide	+ 27 ± 2*	+ 25 ± 7*
Trp amino acid	+ 23 ± 5*	+ 18 ± 2*
Glu-Asp dipeptide + Trp amino acid	+ 47 ± 4*	+ 53 ± 7*

Note: * — differences compared to the area index of the control group (p < 0.05).

Табл. 3. Влияние дипептида Asp-Trp и его сочетания с аминокислотой Asn на ИП (%) эксплантатов селезенки крыс

Пептид / аминокислота	Селезенка	
	Индекс площади (ИП, %)	
	Молодые крысы	Старые крысы
Дипептид Asp-Trp	+ 42 ± 9*	+ 23 ± 7*
Аминокислота Asn	+ 36 ± 5*	+ 20 ± 2*
Дипептид Asp-Trp + аминокислота Asn	+ 55 ± 8*	+ 45 ± 7*

Примечание: * — отличия по сравнению с индексом площади в контроле (p < 0,05).

Table 3. Effect of Asp-Trp dipeptide and its combination with Asn amino acid on the AI (%) of spleen explants in rats

Peptide / amino acid	Spleen	
	Area index (AI, %)	
	Young rats	Old rats
Asp-Trp dipeptide	+ 42 ± 9*	+ 23 ± 7*
Asn amino acid	+ 36 ± 5*	+ 20 ± 2*
Asp-Trp dipeptide + Asn amino acid	+ 55 ± 8*	+ 45 ± 7*

Note: * — differences compared to the area index of the control group (p < 0.05).

Обсуждение результатов

Исследование механизмов регулирования многоклеточных систем в тканях организма с помощью пептидов и аминокислот, их влияния на процессы старения является актуальной за-

дачей современной молекулярной биологии и медицины (Gao et al. 2021). Прогресс клинической медицины во многом зависит от исследований, проводимых на уровне биологически активных молекул. В связи с увеличением средней продолжительности жизни и доли пожилых

людей в общей численности населения, особое внимание специалисты в области физиологии, биохимии и медицины уделяют исследованию закономерностей развития возрастной патологии и разработке новых геропротекторных препаратов. Идет постоянный поиск биологически активных веществ, которые позволят направленно корректировать структурные изменения и функциональную активность клеток, снижающиеся при возрастной патологии. При старении организма происходит замедление регенерации, связанное с нарушениями процессов клеточной пролиферации. Поэтому восстановление органов и тканей организма на клеточном уровне при их геронтологической дисфункции является актуальной задачей. Регуляторные пептиды, влияющие на процессы клеточного роста и развития, широко распространены в живых организмах и выделяются различными клетками и тканями как эндокринные и аутокринные носители информации о локальном состоянии функций органа или ткани. Кроме того, они образуются в результате ограниченного протеолиза высокомолекулярных белков, находящихся в гуморальной среде. Эти низкомолекулярные олигопептиды (до 10 аминокислотных остатков) обладают широким спектром биологического действия и координируют выполнение биологических функций различными органами и тканями. Одна из функций биорегуляторных пептидов — регуляторное действие на репаративные процессы в тканях организма за счет стимуляции или торможения клеточной пролиферации. Пептиды в свою очередь гидролизуются до аминокислот, также обладающих регуляторными свойствами в отношении клеточной пролиферации (Рыжак и др. 2015).

Необходимо учитывать, что именно состав аминокислот определяет свойства белковых молекул (Aftabuddin, Kundu 2007). В предыдущих работах при исследовании влияния кодируемых аминокислот в органотипической культуре тканей крыс (Чалисова и др. 2021) было показано, что лейцин и аспарагин оказывают стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию селезенки, а лейцин — и на пролиферацию коры головного мозга. Большая восприимчивость ткани селезенки к действию различных аминокислот может быть связана с ее высоким регенерационным потенциалом. Ранее выявлено наибольшее усиление пролиферации в селезенке по сравнению с тканями экто- и энтодермального генеза как при действии внешних стрессорных факторов, так и биорегуляторных пептидов (Ivanova et al. 2018; Zalomaeva et al. 2020).

Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими, что лейцин стимулирует пролиферацию клеток. Известно, что аминокислоты с разветвленной цепью, особенно лейцин, оказывают регуляторное влияние на белковый и углеводный обмен, биогенез рибосом и экспрессию генов. В фибробластах, обработанных лейцином, выявлено увеличение активности щелочной фосфатазы, синтеза белка и пролиферации (Gonçalves, Gomes-Marcondes 2010). Согласно недавним исследованиям, лейцин регулирует белковый метаболизм в эпителиальных клетках молочной железы, способствуя синтезу белка посредством стимуляции сигнального пути mTOR и ингибирования убиквитин-протеасомного пути (Rezaei, Wu 2022). Это подтверждает более ранние данные о снижении активности протеасом в слизистой двенадцатиперстной кишки при энтеральном введении лейцина и усилении пролиферации клеток по пути PI3K/Akt/GSK-3 α / β -катенин (Coëffier et al. 2011), а также о том, что лейцин может усиливать активацию mTORC1, способствуя пролиферации и дифференцировке первичных сателлитных клеток крыс (Dai et al. 2015). Синтез лейцина увеличивается в фазе G1 клеточного цикла, достигая пика во время репликации ДНК, и связан с активацией TOR на ранних стадиях клеточного цикла у дрожжей. Таким образом, то, как клетки координируют свой метаболизм с делением, определяет скорость их пролиферации (Blank et al. 2023).

Пролиферотропное действие показано и для аспарагина. Дефицит аспарагина снижает пролиферацию клеток и подавляет рост опухоли в клетках рака желудка (Yu et al. 2016), а также в клетках мышечной саркомы аспарагинсинтетазы (Nishikawa et al. 2022). L-глутамин и L-аспарагин стимулируют пролиферацию энтероцитов тощей кишки свиньи (Kandil et al. 1995). В отсутствие глутамина аспарагин обеспечивает выживание и пролиферацию клеток, а также поддерживает экспрессию c-Myc (Chiodi et al. 2021).

В этой связи крайне интересно взаимодействие лейцина и триптофана. Избыток лейцина в пище влияет на метаболизм триптофана, приводя к пеллаграгенному эффекту (Bender 1983). Ранее нами показано угнетающее действие триптофана на клеточную пролиферацию коры головного мозга и селезенки (Чалисова и др. 2021; Chalisova et al. 2019). Выявленное в настоящей работе усиление пролиферотропного действия на подкорковые структуры дипептида Glu-Asp при добавлении триптофана, очевидно, связано с тканеспецифичным и сочетанным

действием ряда аминокислот на клеточную пролиферацию. Также при анализе пролиферативной активности тканей подкорковых структур головного мозга крыс разного возраста обнаружено снижение на 6% эффекта сочетанного воздействия дипептида Glu-Asp и триптофана у молодых крыс по сравнению с таковым у старых. Это снижение не имело статистической значимости, однако воздействия комбинаций дипептидов и аминокислот были более выражены в культурах тканей коры головного мозга и селезенки молодых крыс. Этот факт позволяет выдвинуть предположение о тканеспецифичном характере пролиферативной активности подкорковых структур, механизмы которого на данный момент неясны и требуют пристального исследования.

Заключение

Выявление с использованием метода органотипического культивирования тканей пролиферотропного влияния сочетаний кодируемых аминокислот с дипептидами показало, что сочетанное действие дипептидов и аминокислот увеличивало стимулирующее влияние на ИП эксплантатов селезенки, коры и подкорковых структур головного мозга как молодых крыс, так и старых крыс, по сравнению с отдельным действием компонентов.

Эти данные создают базу для разработки и быстрого тестирования препаратов, содержащих аминокислоты и дипептиды и предназначенных для лечения пациентов с патологическими процессами в органах нервной и иммунной систем, в том числе при гериатрической патологии. Установленное при исследовании сочетаний стимулирующих клеточную пролиферацию аминокислот и дипептидов увеличение ИП эксплантатов нервной ткани старых крыс на 19% и 28%, а в культуре селезенки старых крыс — на 13%, создает базу для целенаправленной разработки геропротекторных препаратов при патологии органов нервной и иммунной систем.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Литература

- Журкович, И. К., Ковров, Н. Г., Рыжак, Г. А. и др. (2020) Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных. *Успехи современной биологии*, т. 140, № 2, с. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X>
- Рыжак, Г. А., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Влияние полипептидов на регенерацию клеток в культуре разных тканей молодых и старых крыс. *Успехи геронтологии*, т. 28, № 1, с. 97–103.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Работа была проведена в соответствии с международными принципами биомедицинских исследований с использованием животных. Экспериментальный протокол утвержден Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№12/12 от 12 декабря 2022 г.).

Ethics Approval

The study was carried out in accordance with international principles for biomedical research involving animals. The experimental protocol was approved by the Commission on Humane Treatment of Animals of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 12/12, 12 December 2022).

Вклад авторов

- а. Чалисова Наталья Иосифовна — планирование эксперимента, написание статьи;
- б. Рыжак Галина Анатольевна — дизайн эксперимента, обработка данных, обсуждение результатов;
- в. Никитина Екатерина Александровна — планирование эксперимента, обсуждение результатов, написание статьи;
- г. Рубинский Артемий Владимирович — постановка эксперимента, математическая обработка данных.

Author Contributions

- a. Natalia I. Chalisova — experimental planning, manuscript writing;
- b. Galina A. Ryzhak — experimental design, data processing, discussion of results;
- c. Ekaterina A. Nikitina — experimental planning, discussion of results, manuscript writing;
- d. Artemiy V. Rubinskiy — experimentation, statistical data analysis.

- Хавинсон, В. Х., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав. *Фундаментальные исследования*, № 2-3, с. 497–503.
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егорова, Е. С., Никитина, Е. А. (2023) Стимулирующее влияние коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234>
- Чалисова, Н. И., Концевая, Е. А., Войцеховская, М. А., Комашня, А. В. (2011) Регуляторное влияние кодируемых аминокислот на основные клеточные процессы у молодых и старых животных. *Успехи геронтологии*, т. 24, № 2, с. 189–197.
- Чалисова, Н. И., Никитина, Е. А., Александрова, М. Л., Золотоверхая, Е. А. (2021) Влияние кодируемых L-аминокислот на органотипическую культуру тканей различного генеза. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 196–204. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>
- Aftabuddin, M., Kundu, S. (2007) Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophysical Journal*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.098004>
- Anisimov, V. N., Khavinson, V. Kh. (2010) Peptide bioregulation of aging: Results and prospects. *Biogerontology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8>
- Bender, D. A. (1983) Effects of a dietary excess of leucine on the metabolism of tryptophan in the rat: A mechanism for the pellagrigenic action of leucine. *British Journal of Nutrition*, vol. 50, no. 1, pp. 25–32. <https://doi.org/10.1079/bjn19830068>
- Bilen, M., Ibrahim, P., Barmo, N. et al. (2020) Methionine mediates resilience to chronic social defeat stress by epigenetic regulation of NMDA receptor subunit expression. *Psychopharmacology*, vol. 237, no. 10, pp. 3007–3020. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05588-8>
- Bisset, E. S., Howlett, S. E. (2022) The use of dietary supplements and amino acid restriction interventions to reduce frailty in pre-clinical models. *Nutrients*, vol. 14, no. 14, article 2806. <https://doi.org/10.3390/nu14142806>
- Blank, H. M., Reuse, C., Schmidt-Hohagen, K. et al. (2023) Branched-chain amino acid synthesis is coupled to TOR activation early in the cell cycle in yeast. *EMBO Reports*, vol. 24, no. 9, article e57372. <https://doi.org/10.15252/embr.202357372>
- Calabrese, V., Scuto, M., Salinaro, A. T. et al. (2020) Hydrogen sulfide and carnosine: Modulation of oxidative stress and inflammation in kidney and brain axis. *Antioxidants*, vol. 9, no. 12, article 1303. <https://doi.org/10.3390/antiox9121303>
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S. et al. (2019) Effect of tryptophan and kynurenine on cell proliferation in tissue culture of the cerebral cortex in young and old rats. *Advances in Gerontology*, vol. 9, no. 2, pp. 186–189. <https://doi.org/10.1134/S2079057019020073>
- Chiodi, I., Perini, C., Berardi D., Mondello, C. (2021) Asparagine sustains cellular proliferation and c-Myc expression in glutamine-starved cancer cells. *Oncology Reports*, vol. 45, no. 6, article 96. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8047>
- Coëffier, M., Claeysens, S., Bensifi, M. et al. (2011) Influence of leucine on protein metabolism, phosphokinase expression, and cell proliferation in human duodenum1,3. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, no. 6, pp. 1255–1262. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013649>
- Dai, J.-M., Yu, M.-X., Shen, Zh.-Y. et al. (2015) Leucine promotes proliferation and differentiation of primary preterm rat satellite cells in part through mTORC1 signaling pathway. *Nutrients*, vol. 7, no. 5, pp. 3387–3400. <https://doi.org/10.3390/nu7053387>
- Fedoreyeva, L. I., Kireev, I. I., Khavinson, V. Kh., Vanyushin, B. F. (2011) Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 76, no. 11, pp. 1210–1219. <https://doi.org/10.1134/S0006297911110022>
- Gao, C., Cao, N., Wang, Y. (2021) The coming of age for branched-chain amino acids. *Journal of Cardiovascular Aging*, vol. 1, no. 2. <https://doi.org/10.20517/jca.2021.02>
- Gonçalves, E. M., Gomes-Marcondes, M. C. C. (2010) Leucine affects the fibroblastic Vero cells stimulating the cell proliferation and modulating the proteolysis process. *Amino Acids*, vol. 38, no. 1, pp. 145–153. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0222-7>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075>
- Kandil, H. M., Argenzio, R. A., Chen, W. et al. (1995) L-glutamine and L-asparagine stimulate ODC activity and proliferation in a porcine jejunal enterocyte line. *American Journal of Physiology*, vol. 269, no. 1, pp. G591–G599. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.4.G591>
- Masuoka, N., Lei, C., Li, H., Hisatsune, T. (2021) Influence of imidazole-dipeptides on cognitive status and preservation in elders: A narrative review. *Nutrients*, vol. 13, no. 2, article 397. <https://doi.org/10.3390/nu13020397>
- Nishikawa, G., Kawada, K., Hanada, K. et al. (2022) Targeting asparagine synthetase in tumorigenicity using patient-derived tumor-initiating cells. *Cells*, vol. 11, no. 20, article 3273. <https://doi.org/10.3390/cells11203273>
- Ostfeld, I., Hoffman, J. R. (2023) The effect of β -alanine supplementation on performance, cognitive function and resiliency in soldiers. *Nutrients*, vol. 15, no. 4, article 1039. <https://doi.org/10.3390/nu15041039>

- Rezaei, R., Wu, G. (2022) Branched-chain amino acids regulate intracellular protein turnover in porcine mammary epithelial cells. *Amino Acids*, vol. 54, no. 11, pp. 1491–1504. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03203-y>
- Richardson, N. E., Konon, E. N., Schuster, H. S. et al. (2021) Lifelong restriction of dietary branched-chain amino acids has sex-specific benefits for frailty and life span in mice. *Nature Aging*, vol. 1, no. 1, pp. 73–86. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00006-2>
- Vanyushin, B. F., Khavinson, V. Kh. (2016) Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: W. Doerfler, P. Böhm (eds.). *Epigenetics — a different way of looking at genetics*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-27186-6_5
- Vasconcelos, P. R., Guimarães, A. B., Campelo, M W. et al. (2015) Preconditioning with L-alanyl-glutamine upon cerebral edema and hippocampus red neurons counting in rats subjected to brain ischemia/reperfusion injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*, vol. 30, no. 3, pp. 199–203. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020150030000006>
- Yu, Q., Wang, X., Wang, L. et al. (2016) Knockdown of asparagine synthetase (ASNS) suppresses cell proliferation and inhibits tumor growth in gastric cancer cells. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 51, no. 10, pp. 1220–1226. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1190399>
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://doi.org/10.1134/S1063784220100254>

References

- Aftabuddin, M., Kundu, S. (2007) Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophysical Journal*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.098004> (In English)
- Anisimov, V. N., Khavinson, V. Kh. (2010) Peptide bioregulation of aging: Results and prospects. *Biogerontology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8> (In English)
- Bender, D. A. (1983) Effects of a dietary excess of leucine on the metabolism of tryptophan in the rat: A mechanism for the pellagragenic action of leucine. *British Journal of Nutrition*, vol. 50, no. 1, pp. 25–32. <https://doi.org/10.1079/bjn19830068> (In English)
- Bilen, M., Ibrahim, P., Barmo, N. et al. (2020) Methionine mediates resilience to chronic social defeat stress by epigenetic regulation of NMDA receptor subunit expression. *Psychopharmacology*, vol. 237, no. 10, pp. 3007–3020. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05588-8> (In English)
- Bisset, E. S., Howlett, S. E. (2022) The use of dietary supplements and amino acid restriction interventions to reduce frailty in pre-clinical models. *Nutrients*, vol. 14, no. 14, article 2806. <https://doi.org/10.3390/nu14142806> (In English)
- Blank, H. M., Reuse, C., Schmidt-Hohagen, K. et al. (2023) Branched-chain amino acid synthesis is coupled to TOR activation early in the cell cycle in yeast. *EMBO Reports*, vol. 24, no. 9, article e57372. <https://doi.org/10.15252/embr.202357372> (In English)
- Calabrese, V., Scuto, M., Salinaro, A. T. et al. (2020) Hydrogen sulfide and carnosine: Modulation of oxidative stress and inflammation in kidney and brain axis. *Antioxidants*, vol. 9, no. 12, article 1303. <https://doi.org/10.3390/antiox9121303> (In English)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2023) Stimuliruyushee vliyaniye korotkikh peptidov na kletochnyuyu proliferatsiyu v organotipicheskoy kul'ture tkanej [The stimulating effect of short peptides on cellular proliferation in organotypic tissue culture]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234> (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S. et al. (2019) Effect of tryptophan and kynurenine on cell proliferation in tissue culture of the cerebral cortex in young and old rats. *Advances in Gerontology*, vol. 9, no. 2, pp. 186–189. <https://doi.org/10.1134/S2079057019020073> (In English)
- Chalisova, N. I., Kontsevaya, E. A., Voytzechovskaya, M. A., Komashnya, A. V. (2011) Regul'yatornoe vliyaniye kodiruemykh aminokislot na kletochnye protsessy u molodykh i starykh zhivotnykh [The regulated effect of the coded amino acids on the basic cellular processes in young and old animals]. *Uspekhi gerontologii*, vol. 24, no. 2, pp. 189–197. (In Russian)
- Chalisova, N. I., Nikitina, E. A., Alexandrova, M. L., Zolotoverkhaja, E. A. (2021) Vliyaniye kodiruemykh L-aminokislot na organotipicheskuyu kul'turu tkanej razlichnogo geneza [The effect of coded L-amino acids on the organotypic culture of tissues of different]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 196–204. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204> (In Russian)
- Chiodi, I., Perini, C., Berardi, D., Mondello, C. (2021) Asparagine sustains cellular proliferation and c-Myc expression in glutamine-starved cancer cells. *Oncology Reports*, vol. 45, no. 6, article 96. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8047> (In English)
- Coëffier, M., Claeysens, S., Bensifi, M. et al. (2011) Influence of leucine on protein metabolism, phosphokinase expression, and cell proliferation in human duodenum. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, no. 6, pp. 1255–1262. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013649> (In English)

- Dai, J.-M., Yu, M.-X., Shen, Zh.-Y. et al. (2015) Leucine promotes proliferation and differentiation of primary preterm rat satellite cells in part through mTORC1 signaling pathway. *Nutrients*, vol. 7, no. 5, pp. 3387–3400. <https://doi.org/10.3390/nu7053387> (In English)
- Fedoreyeva, L. I., Kireev, I. I., Khavinson, V. Kh., Vanyushin, B. F. (2011) Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 76, no. 11, pp. 1210–1219. <https://doi.org/10.1134/S0006297911110022> (In English)
- Gao, C., Cao, N., Wang, Y. (2021) The coming of age for branched-chain amino acids. *Journal of Cardiovascular Aging*, vol. 1, no. 2. <https://doi.org/10.20517/jca.2021.02> (In English)
- Gonçalves, E. M., Gomes-Marcondes, M. C. C. (2010) Leucine affects the fibroblastic Vero cells stimulating the cell proliferation and modulating the proteolysis process. *Amino Acids*, vol. 38, no. 1, pp. 145–153. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0222-7> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075> (In English)
- Kandil, H. M., Argenzio, R. A., Chen, W. et al. (1995) L-glutamine and L-asparagine stimulate ODC activity and proliferation in a porcine jejunal enterocyte line. *American Journal of Physiology*, vol. 269, no. 1, pp. G591–G599. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.4.G591> (In English)
- Khavinson, V. K., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot kolichestva aminokislot, vkhodyashchikh v ikh sostav [The dependence of tissue-specific peptides activity on the number of amino acids in the peptides]. *Fundamental'nyye issledovaniya — Fundamental research*, no. 2-3, pp. 497–503. (In Russian)
- Masuoka, N., Lei, C., Li, H., Hisatsune, T. (2021) Influence of imidazole-dipeptides on cognitive status and preservation in elders: A narrative review. *Nutrients*, vol. 13, no. 2, article 397. <https://doi.org/10.3390/nu13020397> (In English)
- Nishikawa G., Kawada, K., Hanada, K. et al. (2022) Targeting asparagine synthetase in tumorigenicity using patient-derived tumor-initiating cells. *Cells*, vol. 11, no. 20, art. 3273. <https://doi.org/10.3390/cells11203273> (In English)
- Ostfeld, I., Hoffman, J. R. (2023) The effect of β -alanine supplementation on performance, cognitive function and resiliency in soldiers. *Nutrients*, vol. 15, no. 4, article 1039. <https://doi.org/10.3390/nu15041039> (In English)
- Rezaei, R., Wu, G. (2022) Branched-chain amino acids regulate intracellular protein turnover in porcine mammary epithelial cells. *Amino Acids*, vol. 54, no. 11, pp. 1491–1504. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03203-y> (In English)
- Richardson, N. E., Konon, E. N., Schuster, H. S. et al. (2021) Lifelong restriction of dietary branched-chain amino acids has sex-specific benefits for frailty and lifespan in mice. *Nature Aging*, vol. 1, no. 1, pp. 73–86. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00006-2> (In English)
- Ryzhak, G. A., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Vliyaniye polipeptidov na regeneratsiyu kletok v culture raznykh tkaney molodykh i starykh kryss [Polypeptides influence on tissue cell cultures regeneration of various rats]. *Uspekhi gerontologii*, vol. 28, no. 1, pp. 97–103. (In Russian)
- Vanyushin, B. F., Khavinson, V. Kh. (2016) Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: W. Doerfler, P. Böhm (eds.). *Epigenetics — a different way of looking at genetics*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-27186-6_5 (In English)
- Vasconcelos, P. R., Guimarães, A. B., Campelo, M. W. et al. (2015) Preconditioning with L-alanyl-glutamine upon cerebral edema and hippocampus red neurons counting in rats subjected to brain ischemia/reperfusion injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*, vol. 30, no. 3, pp. 199–203. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020150030000006> (In English)
- Yu, Q., Wang, X., Wang, L. et al. (2016) Knockdown of asparagine synthetase (ASNS) suppresses cell proliferation and inhibits tumor growth in gastric cancer cells. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 51, no. 10, pp. 1220–1226. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1190399> (In English)
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://doi.org/10.1134/S1063784220100254> (In English)
- Zhurkovich, I. K., Kovrov, N. G., Ryzhak, G. A. et al. (2020) Identifikatsiya korotkikh peptidov v sostave polipeptidnykh kompleksov, vydelennykh iz organov zhivotnykh [Identification of short peptides as part of polypeptide complexes isolated from animal organs]. *Uspeki sovremennoy biologii*, vol. 140, no. 2, pp. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X> (In Russian)



УДК 612: 57.02

EDN LDBJYW

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-196-204>

Центральные и гормональные механизмы адаптации к десинхронизационному стрессу

П. А. Зульфугарова¹, А. А. Мехтиев^{✉2}

¹ Бакинский Государственный Университет, AZ1148, Азербайджан, г. Баку, ул. академика Захида Халилова, д. 33

² Институт физиологии им. академика Абдуллы Гараева, AZ1100, Азербайджан, г. Баку, ул. М. Ш. Шариф-заде, д. 78

Сведения об авторах

Парвин Асад кызы Зульфугарова, ORCID: 0000-0001-5619-4316, e-mail: parvinzulfugarova@bsu.edu.az

Ариф Алиовсад оглы Мехтиев, ORCID: 0000-0002-8531-0627, e-mail: arifmekht@yahoo.com

Для цитирования: Зульфугарова, П. А., Мехтиев, А. А. (2024) Центральные и гормональные механизмы адаптации к десинхронизационному стрессу. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 196–204. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-196-204> EDN LDBJYW

Получена 21 января 2024; прошла рецензирование 17 мая 2024; принята 27 июня 2024.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © П. А. Зульфугарова, А. А. Мехтиев (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. На крысах-самцах линии Wistar создана модель 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма. В первой серии исследований изучалось влияние десинхронизации на уровень белка 2, опосредующего активность коллапсина (collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2)) в гипоталамусе и эпифизе, методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа (НИФА). Было обнаружено повышение уровня CRMP2 в гипоталамусе и эпифизе у животных опытной группы по сравнению с интактными животными. Во второй серии исследования были выполнены в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Поведение животных исследовали в лабиринте, после чего были сформированы две группы: 1) контрольная группа, которой вводили инактивированный CRMP2; 2) опытная группа, которой вводили CRMP2. Препараты вводили интраназально за 24 ч до начала десинхронизации и через 7 суток после ее начала. По завершении 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма крыс обеих групп вновь помещали в ПКЛ и регистрировали количество или продолжительность поведенческих актов. Было обнаружено трехкратное снижение количества вертикальных стоек ($p < 0,001$) и общей продолжительности груминга ($p < 0,001$) в закрытых рукавах лабиринта при отсутствии изменений в количестве свешиваний у животных опытной группы относительно показателей до начала десинхронизации. Затем их умерщвляли и забирали пробы крови, выделяли сыворотку, в которой методом НИФА определяли уровень кортизола. Уровень кортизола у животных опытной группы был значительно ниже, чем у контрольных животных ($p < 0,001$). Делается заключение о наличии анксиолитической активности у CRMP2 в отношении воздействия десинхронизационного стресса на организм и способности обеспечивать его адаптацию к нарушению циркадианного ритма на уровне специализированных структур головного мозга и гормональной регуляции.

Ключевые слова: десинхронизация циркадианного ритма, крысы, CRMP2, непрямо-иммуноферментный анализ, гипоталамус, эпифиз, приподнятый крестообразный лабиринт, кортизол

Central and hormonal mechanisms of adaptation to desynchronization stress

P. A. Zulfugarova¹, A. A. Mekhtiev^{✉2}

¹Baku State University, 33 Akademika Zahida Khalilova Str., Baku AZ1148, Azerbaijan

²Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, 78 M. Sh. Sharif-Zade Str., Baku AZ1100, Azerbaijan

Authors

Parvin A. Zulfugarova, ORCID: [0000-0001-5619-4316](https://orcid.org/0000-0001-5619-4316), e-mail: parvinzulfugarova@bsu.edu.az

Arif A. Mekhtiev, ORCID: [0000-0002-8531-0627](https://orcid.org/0000-0002-8531-0627), e-mail: arifmekht@yahoo.com

For citation: Zulfugarova, P. A., Mekhtiev, A. A. (2024) Central and hormonal mechanisms of adaptation to desynchronization stress. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 196–204. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-196-204> EDN [LDBJYW](https://orcid.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-196-204)

Received 21 January 2024; reviewed 17 May 2024; accepted 27 June 2024.

Funding: The study had no financial support.

Copyright: © P. A. Zulfugarova, A. A. Mekhtiev (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The article reports the results of an experiment with male Wistar rats who were subjected to 14-day desynchronization of circadian rhythm. In the first series of experiments, the impact of desynchronization on the levels of collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2) in the hypothalamus and epiphysis was examined using a solid-phase indirect ELISA test. An upregulation of CRMP2 in both the hypothalamus and epiphysis was observed. In the second series of experiments, rat behavior was assessed using the elevated plus-maze (EPM) test. As a result, two groups were formed: (1) control group — received inactive CRMP2; (2) experimental group — received CRMP2. Both preparations were administered intranasally 24 hours before and 7 days after desynchronization. After the desynchronization period, rats from both groups were re-tested in the EPM, and the number and duration of specific behavioral acts were recorded. The experimental group showed a three-fold decrease in the number of rearing ($p < 0.001$) and total duration of grooming ($p < 0.001$) in the closed arms of the maze, with no change in the number of hanging behaviors, relative to pre-desynchronization levels. The rats then were sacrificed, and serum samples were collected to assess cortisol levels via ELISA. The cortisol level in the experimental group was significantly lower than in the control group ($p < 0.001$). The study suggests that CRMP2 exhibits anxiolytic activity, helping the organism to adapt to desynchronization stress by influencing circadian rhythm disturbances in specialized brain structures and through hormonal regulation.

Keywords: circadian rhythm desynchronization, rats, CRMP2, indirect ELISA test, hypothalamus, epiphysis, elevated plus-maze, cortisol

Введение

В настоящее время значительная часть трудоспособного населения развитых стран осуществляет трудовую деятельность в ночное время суток. Несмотря на возможность отдохнуть и восстановиться в светлое время суток, эти люди тем не менее подвергаются воздействию десинхронизационного стресса, вызванного нарушением естественного циркадианного ритма. Вследствие того, что десинхронизационный стресс способен вызывать глубокие изменения в функционировании структур головного мозга и гормональной сферы, у лиц, подвергнутых его продолжительному воздействию, впоследствии могут развиваться такие тяжелые патологии, как злокачественные опухоли, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др. Поэтому исследования молекулярных механизмов десинхронизационного стресса имеют несомненную

значимость как с медицинской, так и с социальной точек зрения для своевременного предотвращения неблагоприятных эффектов десинхронизации циркадианного ритма на организм человека и возникновения тяжелых и плохо поддающихся лечению заболеваний.

Белок 2, опосредующий активность коллапсина (collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2)), известен как белок, способствующий росту аксонов нейронов головного мозга и их миграции (Nakamura et al. 2020). Вместе с тем ранее проведенные нами исследования продемонстрировали, что серотонин-модулируемый белок (СМАБ), активным действующим началом которого является составляющий его CRMP2, связанный очень прочными Ca^{2+} -зависимыми связями с актином и тубулином (Garina et al. 2018), обладает выраженными адаптогенными свойствами к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды химической

и физической природы (Gaisina et al. 2022; Mustafayev, Mekhtiev 2014; Mekhtiev et al. 2017). Исходя из приведенных выше данных, целью настоящего исследования было моделирование десинхронизации циркадианного ритма на крысах, обнаружение его влияния на уровень CRMP2 в эпифизе и гипофизе у крыс, а также анализ влияния интраназального введения CRMP2 подвергнутым десинхронизационному стрессу крысам на поведенческие показатели с привлечением приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) и на уровень стрессорного гормона кортизола в сыворотке их крови.

Материалы и методы исследований

Выделение CRMP2 осуществляли из головного мозга коров. Основными этапами выделения были (Gaisina et al. 2022): 1) дробное осаждение сульфатом аммония в интервале насыщения 0–40%; 2) гель-хроматография на колонке (3 × 60 см) с сефадексом G-150 (Serva, Германия); 3) инкубация иммунопозитивной фракции на встряхивателе в течение ночи при 4 °С в смеси с 60 мМ деионизированного ЭДТА; 4) изоэлектрическое фокусирование смеси иммунопозитивной фракции с 60 мМ ЭДТА на ультрагеле с использованием амфолинов (Pharmacia, Швеция) в узком диапазоне pH (4–6). Отбор иммунопозитивных фракций после каждого этапа фракционирования осуществляли под скрининговым контролем твердофазного непрямого иммуноферментного анализа (НИФА). Гомогенность выделенного препарата контролировали методом нативного электрофореза в 7,5%-м полиакриламидном геле в трис-глициновой буферной системе (pH 8,3). Принадлежность выделенного белка к CRMP2 была установлена методом масс-спектропии (Garina et al. 2018), его изоэлектрическая точка определена методом изоэлектрического фокусирования.

Поликлональные иммуноглобулины получали в результате иммунизации кроликов-самцов породы Шиншилла с массой тела 2,5–3 кг очищенным CRMP2 в количестве 300 мкг всегда в смеси с равным объемом полного адъюванта Фрейнда. Первые три иммунизации проводили с интервалом в 14 суток, последующие — один раз в месяц. Через 10 суток после 3-й и последующих иммунизаций из краевой вены уха у животных забирали по 50 мл крови, выделяли сыворотку и путем приливания 100%-го раствора сульфата аммония осаждали иммуноглобулины G. Иммуноглобулины, полученные от каждого кролика, тестировали в НИФА для

определения выраженности иммунного ответа в отношении CRMP2. Для дальнейших исследований использовали иммуноглобулины, имевшие высокие титры.

Исследования были выполнены на крысах-самцах линии Wistar с массой тела 180–220 г. В первой серии исследований крысы были поделены на 2 группы: 1) интактная группа — животных содержали в режиме чередования светлого и темного интервалов, по 12 ч каждого (n = 8); 2) экспериментальная группа — животных подвергали воздействию непрерывного искусственного освещения неоновыми лампами на протяжении 14 суток (n = 8). По завершении 14 суток световой десинхронизации животных обеих групп подвергали эвтаназии путем декапитации и из головного мозга крыс извлекали эпифиз и гипофиз. Методом НИФА на полистироловых планшетах с умеренным уровнем сорбции (Sigma, Германия) определяли уровни CRMP2 в белковых экстрактах (Catty, Raikundalia 1989). При постановке НИФА белковые экстракты использовали в качестве антигенов в концентрации 20 мкг/мл в 0,1 М трис-НСl буфере (pH 8,6), тогда как кроличьи поликлональные иммуноглобулины G к CRMP2 использовали в качестве первичных антител, а конъюгаты противокроличьих козьих иммуноглобулинов с пероксидазой хрена — в качестве вторичных антител. Оба вида антител разводили в буфере для антител, содержавшем 0,04 М фосфатный буфер, 0,15 М NaCl, 0,05% твина-20 и 1% бычьего сывороточного альбумина (pH 7,3). В качестве субстрата использовали ортофенилендиамин в концентрации 0,5 мг/мл в 0,05 М цитрат-фосфатном буфере (pH 4,5). Реакцию останавливали через 20 мин после добавления субстрата, заливая в каждую лунку по 50 мкл 3 М NaOH. Результаты реакции считывали на фотометре для иммуноферментного анализа “Molecular Devices SpectraMax 250” (MTX Lab Systems, Inc., USA) на длине волны 492 нм (длина волны сравнения 630 нм) в виде оптических единиц поглощения (ОЕП).

Во второй серии исследований животные были разделены на 2 группы: 1) контрольная группа (n = 8), которой вводили инактивированный CRMP2 (водяная баня при 60 °С в течение 35 мин); 2) опытная группа (n = 8), которой вводили активный CRMP2. Препараты в физиологическом растворе (pH 7,3; в качестве буфера использовали фосфат натрия) вводили интраназально в дозе 1 мг/мл и объеме по 10 мкл в обе ноздри один раз в неделю на протяжении двух недель (всего два введения). Интраназальное введение препаратов было выбрано как

нетравматичный способ их доставки в головной мозг в обход гематоэнцефалического барьера при их многократном введении (Pardeshi, Belgamwar 2013). Десинхронизацию циркадианного ритма осуществляли путем непрерывного освещения крыс обеих групп лампой с силой света 459 кандел, укрепленной на высоте 2,2 м над контейнерами для крыс. За 24 ч до введения CRMP2 и по завершении 14-дневной десинхронизации животных обеих групп на 5 мин помещали в ПКЛ, предназначенный для исследования уровня тревожности у крыс (Walf, Frye 2007), и осуществляли регистрацию количества и продолжительности различных поведенческих актов: вертикальных стоек, груминга и свешиваний. По завершении анализа поведения после 14-дневной десинхронизации животных обеих групп подвергали эвтаназии путем декапитации. У животных были взяты пробы крови, из которых была выделена сыворотка. Методом НИФА в сыворотке крови этих животных определяли уровень кортизола (Хема, Россия).

Поведенческие опыты, интраназальные введения препаратов, а также умерщвление живот-

ных для изъятия структур головного мозга и проведения иммуноферментного анализа осуществляли в утреннее время суток, в интервале 10.00–13.00 по местному времени.

Результаты иммунохимических и поведенческих экспериментов анализировали с помощью t-критерия Стьюдента. Перед проведением статистической обработки результатов посредством t-критерия Стьюдента все выборки были проанализированы на нормальность распределения посредством формулы $M \pm 3\sigma$ (Lakin 1990).

Результаты исследований и обсуждение

В первой серии исследований у животных опытной группы, подвергнутых 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма, отмечалось достоверное повышение уровня CRMP2 в гипоталамусе ($0,199 \pm 0,012$ ОЕП; $p < 0,01$) и эпифизе ($0,191 \pm 0,008$ ОЕП; $p < 0,01$) относительно его уровня в этих структурах у интактных животных (соответственно, $0,15 \pm 0,014$ ОЕП и $0,138 \pm 0,014$ ОЕП) (рис. 1).

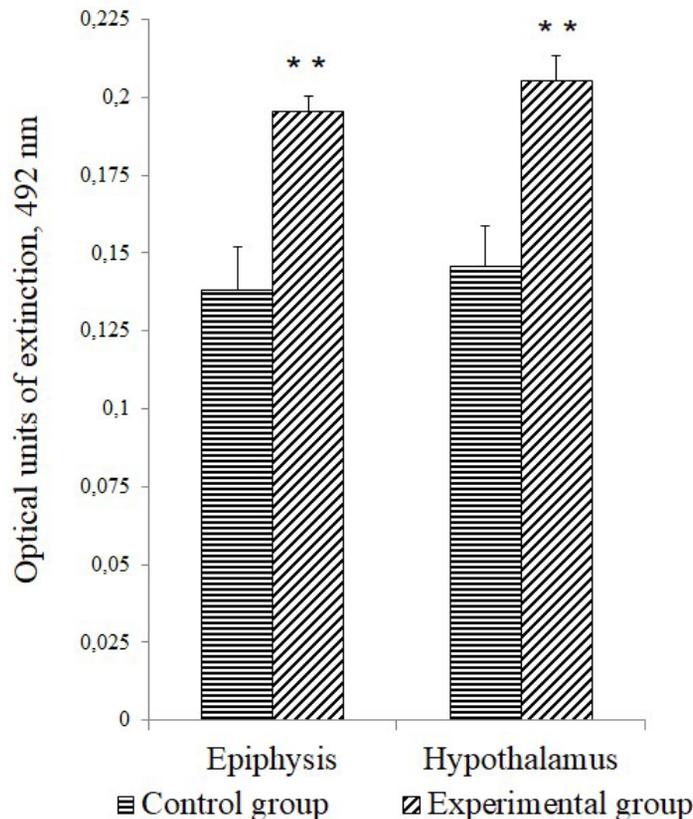


Рис. 1. Изменение уровня CRMP2 в эпифизе и гипоталамусе у крыс, подвергнутых 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма (Experimental group), в сравнении с интактными животными (Control group). ** — достоверные различия ($p < 0,01$)

Fig. 1. Change in CRMP2 levels in the epiphysis and hypothalamus of rats subjected to 14-day circadian rhythm desynchronization (Experimental group) in comparison to intact animals (Control group). ** — significant differences ($p < 0.01$)

По завершении 14-суточной световой десинхронизации при тестировании животных в ПКЛ в контрольной группе наблюдали значительные изменения в поведении. При этом в контрольной группе наблюдалось заметное снижение количества свешиваний ($3,4 \pm 0,2$) в закрытом рукаве лабиринта в сравнении со значениями у этих же животных до начала десинхронизации ($8,9 \pm 1,4$; $p < 0,01$) (рис. 2). Наряду с этим, в контрольной группе было отмечено увеличение общей продолжительности груминга в закрытых рукавах лабиринта в сравнении с показателем до начала десинхронизации ($7,5 \pm 1,0$ и $4,25 \pm 0,8$ сек, соответственно, $p < 0,05$) (рис. 3). Указанные изменения в перечисленных видах поведения животных контрольной группы указывают на выраженное стрессорное влияние 14-суточного десинхронизационного стресса на их центральную нерв-

ную систему, обусловленное нарушением циркадианного ритма.

При проведении поведенческого эксперимента в ПКЛ для анализа поведения животных опытной группы в качестве контрольных использовали как значения поведенческих актов животных этой же группы до начала световой десинхронизации и введения препаратов, так и значения животных контрольной группы, также подвергнутых 14-суточной десинхронизации и дважды получивших интраназальные инъекции инактивированного CRMP2.

При рассмотрении результатов поведения животных опытной группы обращают на себя внимание следующие изменения поведения по завершении 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма. У животных этой группы наблюдалось трехкратное снижение количества вертикальных стоек в закрытых рукавах

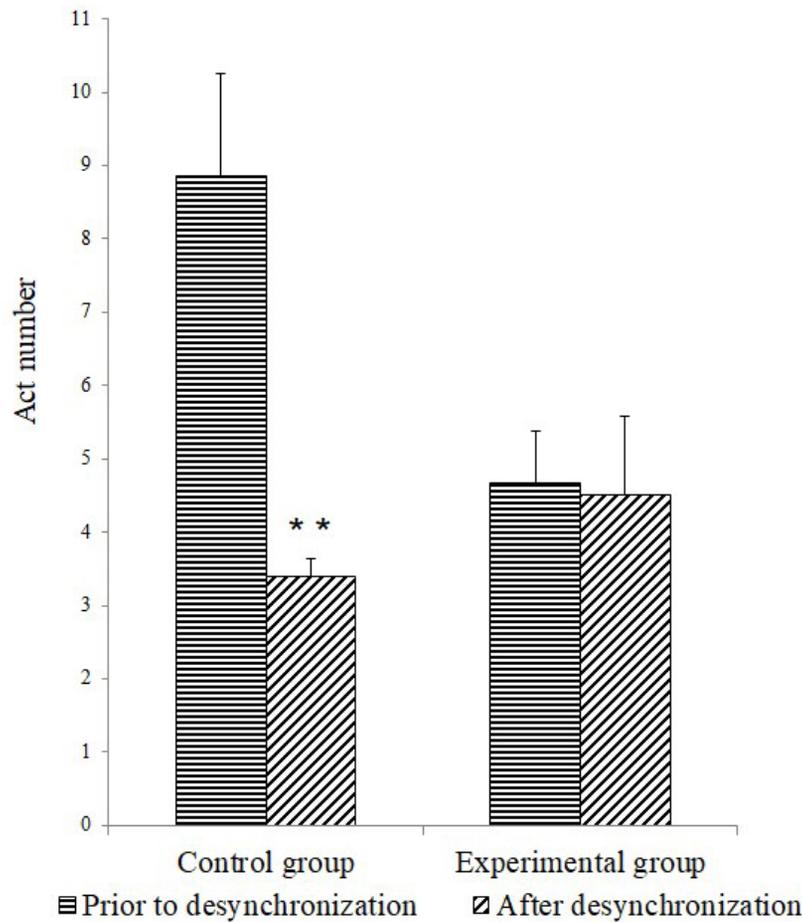


Рис. 2. Количество свешиваний у крыс в ПКЛ до и после 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма и интраназального введения инактивированного (Control group) или активного (Experimental group) CRMP2.

** — достоверные различия ($p < 0,01$)

Fig. 2. Number of hangings in rats in the EPM before and after 14-day circadian rhythm desynchronization and intranasal administration of inactivated (Control group) or active (Experimental group) CRMP2.

** — significant differences ($p < 0.01$)

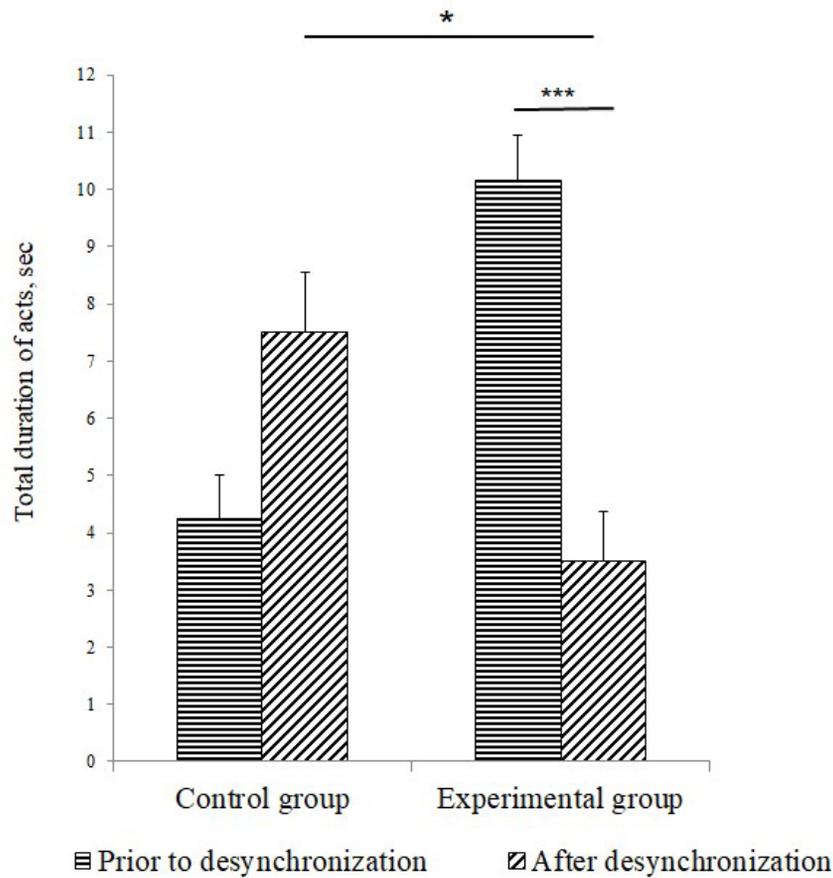


Рис. 3. Общая продолжительность груминга у крыс в закрытых рукавах ПКЛ до и после 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма и интраназального введения инактивированного (Control group) или активного (Experimental group) CRMP2.
* — достоверные различия ($p < 0,05$); *** — достоверные различия ($p < 0,001$)

Fig. 3. Total duration of grooming in the closed arm of the elevated plus-maze in rats before and after 14-day circadian rhythm desynchronization and intranasal administration of inactivated (Control group) or active (Experimental group) CRMP2.
* — significant differences ($p < 0.05$); *** — significant differences ($p < 0.001$)

лабиринта по сравнению со значением этого показателя до начала десинхронизации: соответственно, $1,6 \pm 0,2$ и $4,8 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) (рис. 4), и по сравнению с контрольными животными, также подвергнутыми воздействию десинхронизации — $3 \pm 0,3$ ($p < 0,01$) (рис. 4). Кроме того, у животных опытной группы отмечалось почти трехкратное снижение общей продолжительности груминга в закрытых рукавах лабиринта по сравнению со значением груминга у этих животных до начала десинхронизации: соответственно, $3,5 \pm 0,9$ сек и $10,2 \pm 0,8$ сек ($p < 0,001$) (рис. 3). Наблюдалось снижение уровня этого показателя относительно значений контрольных животных, также подвергнутых 14-суточной десинхронизации: соответственно, $3,5 \pm 0,9$ сек и $7,5 \pm 1,0$ сек ($p < 0,05$). По завершении десинхронизации количество свешиваний у животных опытной группы в отличие от снижения уровня этого показателя у контрольной группы фактически осталось

на том же уровне, что и до начала десинхронизации (рис. 2). По результатам анализа поведения животных опытной группы в ПКЛ можно прийти к выводу, что двукратное интраназальное введение крысам CRMP2 приводит к заметному ослаблению неблагоприятного влияния 14-суточного десинхронизационного стресса на центральную нервную систему.

Определение уровня стрессового гормона кортизола в сыворотке крови животных контрольной и опытной групп, подвергнутых 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма, выявило снижение уровня кортизола в сыворотке крови у животных опытной группы ($71,1 \pm 2,4$ нМ, $p < 0,001$) относительно контрольных значений ($96,3 \pm 2,6$ нМ) (рис. 5).

В целом полученные результаты исследований позволили выявить повышение уровня CRMP2 в гипоталамусе, являющемся центром регуляции вегетативных функций в головном мозге и задействованном в регуляции циркадианного

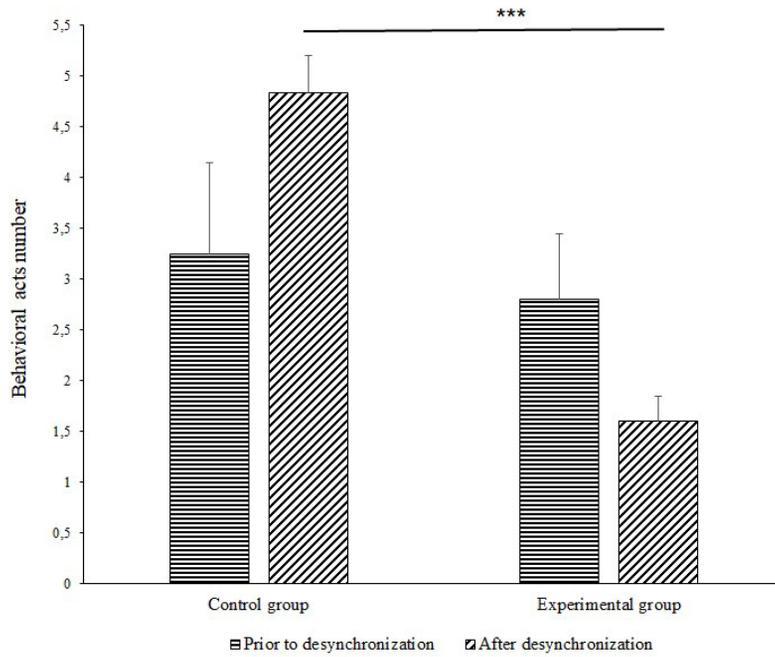


Рис. 4. Количество вертикальных стоек у крыс в закрытых рукавах крестообразного лабиринта до и после 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма и интраназального введения инактивированного (Control group) или активного (Experimental group) CRMP2. *** — достоверные различия ($p < 0,001$)

Fig. 4. Number of rears in the closed arm of the elevated plus-maze in rats before and after 14-day circadian rhythm desynchronization and intranasal administration of inactivated (Control group) or active (Experimental group) CRMP2. *** — significant differences ($p < 0.001$)

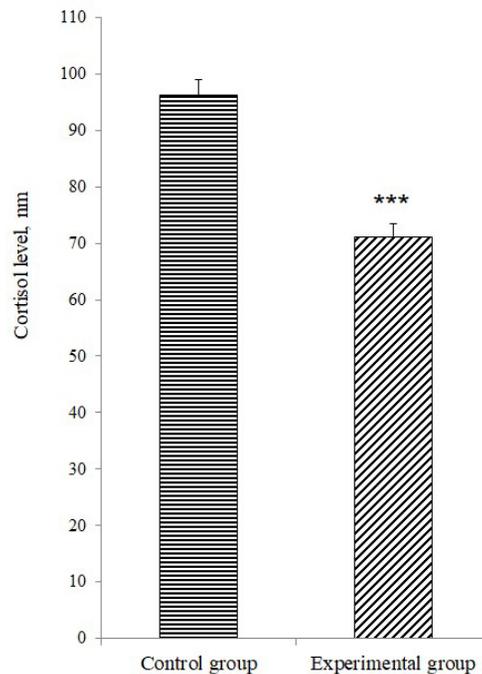


Рис. 5. Уровень кортизола в сыворотке крови у крыс после 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма и интраназального введения инактивированного (Control group) или активного (Experimental group) CRMP2. *** — достоверные различия ($p < 0,001$)

Fig. 5. Serum cortisol levels in rats after 14-day circadian rhythm desynchronization and intranasal administration of inactivated (Control group) or active (Experimental group) CRMP2. *** — significant differences ($p < 0.001$)

ритма, и в эпифизе, обеспечивающем синтез мелатонина (do Amaral, Cipolla-Neto 2018), у крыс, подвергнутых 14-суточной десинхронизации циркадианного ритма. По-видимому, этот процесс имеет компенсаторное значение и способствует адаптации животных к негативному влиянию десинхронизационного стресса. Предположение об адаптивном повышении CRMP2 в гипоталамусе и эпифизе крыс, подвергнутых 14-суточной десинхронизации, экспериментально подтверждено во второй серии исследований. Они продемонстрировали анксиолитическое влияние CRMP2, с одной стороны, на поведенческие показатели в ПКЛ у крыс опытной группы, подвергнутых воздействию 14-суточного десинхронизационного стресса и получивших в этот период интраназальные инъекции CRMP2, а, с другой стороны, снижение уровня кортизола в сыворотке крови у этих животных.

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных можно прийти к выводу о способности CRMP2 нивелировать неблагоприятное воздействие десинхронизационного стресса на организм и обеспечивать его адаптацию к нарушению циркадианного ритма на уровне специализированных структур головного мозга и гормональной регуляции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все исследования выполнены в соответствии с этическими стандартами Института и Национального Комитета Азербайджана по биоэтике, а также в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации (WWS Declaration of Helsinki) в отношении медицинских исследований.

Ethics Approval

All studies were conducted in accordance with the ethical standards set by the Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology and the National Bioethics Committee of Azerbaijan, as well as in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki) regarding medical research.

Вклад авторов

а. Парвин Асад кызы Зульфугарова — участие в проведении поведенческих и иммунохимических экспериментов, в обработке результатов и их обсуждении;

б. Ариф Алиовсад оглы Мехтиев — участие в проведении биохимических и иммунохимических экспериментов, в обработке результатов, их обсуждении и оформлении статьи.

Author Contributions

a. Parvin A. Zulfugarova — behavioral and immunochemical experiments, data analysis and discussion;

b. Arif A. Mekhtiev — biochemical and immunochemical experiments, data analysis and discussion, article preparation.

References

- Catty, D., Raikundalia Ch. (1989) Immune enzyme analysis. In: D. Catty (ed.). *Antibodies. Vol. II: A Practical Approach*. Oxford: Oxford University Press; IRL Press, pp. 152–238. (In English)
- do Amaral, F. G., Cipolla-Neto, J. (2018) A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, vol. 62, no. 4, pp. 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066> (In English)
- Gaisina, A. A., Mekhtiev, A. A., Nurullayeva, A. N. et al. (2022) The impact of background γ -radiation on erythrocyte nuclear pathology, the serotonergic system, and cytochrome P-450 in hens (*Gallus gallus domesticus*) from Azerbaijan. *Ecotoxicology*, vol. 31, no. 5, pp. 846–851. <https://doi.org/10.1007/s10646-022-02540-8> (In English)
- Garina, D. V., Bolshakov, V V., Toropygin, I. Yu. et al. (2018) Rol' neyrospetsifichnogo digidropirimidinaza-podobnogo belka 2 (DPYL2) v formirovanii prostranstvennoj pamyati u kostistyx ryb [The role of neuro-specific dihydropyrimidinase-related protein 2 (DPYL2) on spatial memory formation in teleosts]. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, vol. 9, no. 1, pp. 11–14. <http://dx.doi.org/10.15421/021802> (In Russian)
- Lakin, G. F. (1990) *Biometriya [Biometrics]*. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 352 p. (In Russian)
- Mekhtiev, A. A., Allahverdiyeva, T. N., Movsum-zadeh, S. K. (2017) DNA integrity-protecting and survival-promoting activity of serotonergic system in sturgeon juveniles and sazans. *Fish Physiology and Biochemistry*, vol. 43, no. 4, pp. 1153–1160. <https://doi.org/10.1007/s10695-017-0360-5> (In English)

- Mustafayev, N. J., Mekhtiev, A. A. (2014) Kharakter izmeneniya urovnya serotonin-moduliruemogo antikonsolidatsionnogo belka i tsitokhroma P-450 v tkanyakh vostochnoy bystryanki *Alburnoides bipunctatus eichwaldi* iz rek Azerbajdzhana [Character of changes of the level of serotonin-modulated anticonsolidation protein and of cytochrome P-450 in tissues of the eastern alburnoid *Alburnoides bipunctatus eichwaldi* from rivers of Azerbaijan]. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 50, no. 3, pp. 190–195. (In Russian)
- Nakamura, F., Ohshima, T., Goshima, Y. (2020) Collapsin response mediator proteins: Their biological functions and pathophysiology in neuronal development and regeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 14, article 188. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00188> (In English)
- Pardeshi, Ch. V., Belgamwark, V. Sh. (2013) Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood–brain barrier: An excellent platform for brain targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 10, no. 7, pp. 957–972. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.790887> (In English)
- Walf, A., Frye, C. (2007) The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, vol. 2, pp. 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44> (In English)