



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 № 4 2024

Vol. 5 No. 4 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/10.33910/2687-1270-2024-5-4>

2024. Том 5, № 4

2024. Vol. 5, no. 4

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. 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)

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)

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)

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 8,60 Мб

Подписано к использованию 27.12.2024

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

Publishing house of Herzen State Pedagogical

University of Russia

48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

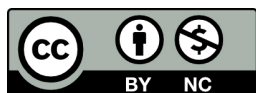
E-mail: izdat@herzen.spb.ru

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

Published at 27.12.2024

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-корректор А. Г. Савельева
Редактор английского текста И. А. Наговицына
Оформление обложки О. В. Рудневой
Верстка Д. В. Романовой



Санкт-Петербург, 2024

© Российский государственный

педагогический университет им. А. И. Герцена, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора	334
Экспериментальные статьи	336
<i>Пеннияйнен В. А., Халисов М. М., Беринцева А. В., Подзорова С. А., Крылов Б. В.</i> Фармакологический активатор механочувствительных каналов Piezo1 вызывает увеличение жесткости сенсорных нейронов	336
<i>Тарасова И. В., Курпянова Д. С., Кухарева И. Н., Соснина А. С., Трубникова О. А., Барбараш О. А.</i> Изменения тета- и альфа-активности у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством, прошедших когнитивную реабилитацию после коронарного шунтирования	345
<i>Щёголев Б. Ф., Сурма С. В., Попова И. И., Клячко Д. С.</i> Восстановление потенциала действия на первом слуховом нейроне слабым магнитным полем при тугоухости	357
<i>Чалисова Н. И., Рыжак Г. А., Никитина Е. А.</i> Стимулирующее влияние сочетаний дипептидов и трипептидов на развитие культуры тканей различного генеза	365
<i>Герасимова М. А., Семилетова В. А., Дорохов Е. В.</i> Влияние кратковременной пассивной ортостатической пробы на центральный кровоток у взрослых здоровых лиц	375
<i>Гасанова М. И., Мехтиев А. А.</i> Стимулирующие эффекты стресса на формирование памяти у крыс: роль белка 2, опосредующего активность коллапсина (CRMP2)	388

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	334
Experimental articles	336
<i>Penniyaynen V. A., Khalisov M. M., Berintseva A. V., Podzorova S. A., Krylov B. V.</i> Pharmacological activator of Piezo1 mechanosensitive channels induces increased stiffness of sensory neurons	336
<i>Tarasova I. V., Kupriyanova D. S., Kukhareva I. N., Sosnina A. S., Trubnikova O. A., Barbarash O. L.</i> Theta and alpha activity changes in patients with vascular cognitive disorder following cognitive rehabilitation after coronary artery bypass grafting	345
<i>Shchegolev B. F., Surma S. V., Popova I. I., Klyachko D. S.</i> Regeneration of first auditory neuron action potential by a weak magnetic field in patients with hearing loss	357
<i>Chalisova N. I., Ryzhak G. A., Nikitina E. A.</i> The impact of dipeptide and tripeptide combinations on the development of tissue cultures from different origins	365
<i>Gerasimova M. A., Semiletova V. A., Dorokhov E. V.</i> The effect of a short-term passive orthostatic test on central blood flow in healthy adults.	375
<i>Hasanova M. I., Mekhtiev A. A.</i> Enhancement of stress-induced memory formation in rats: The role of collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2).	388

Приветствие Главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами четвертый, последний в 2024 году, номер журнала «Интегративная физиология», уникальной особенностью которого является следование концепции интегративной физиологии, заложенной академиком И. П. Павловым и представляющей ключевой вектор развития физиологии в наши дни.

Спектр исследований, представленных в материалах номера, крайне широк и охватывает как классические фундаментальные физиологические работы, так и прикладные исследования, ярко иллюстрирующие значимость физиологии для медицины и здравоохранения. Такой комплексный подход, несомненно, способствует укреплению ключевой позиции физиологии среди наук о жизни и, в конечном счете, укреплению здоровья человека. Также крайне отрадно отметить неуклонное расширение географии наших авторов и читателей, представляющих как различные регионы Российской Федерации, так и зарубежные страны.

Приветствуя читателей четвертого номера журнала «Интегративная физиология», выражаю надежду на получение рукописей о механизмах, координирующих взаимодействие систем организма и обеспечивающих его целостность, содержащих новые знания о физиологических процессах организма.

Выражаю сердечную благодарность всем, кто сделал реальностью выпуск всех четырех номеров журнала «Интегративная физиология» за 2024 год: авторам статей и рецензентам (см. Списки в конце четвертого номера), председателю Редакционного совета Людмиле Павловне Филаретовой, заместителю главного редактора Ольге Анатольевне Любашиной, начальнику отдела научных журналов Ирине Владимировне Ирошниковой, ведущим редакторам Анне Игоревне Маркман, Анджеле Ксенофоновне Камалдиновой, редакторам английского текста Ирине Александровне Наговицыной, Ксении Юрьевне Рыбачук и всем, кто принимал участие в подготовке номеров журнала в этом году.

Вместе за пять лет с момента выхода первого номера журнала в 2020 году мы добились значимых успехов. Журнал является изданием открытого доступа, входит в РИНЦ и имеет $IF = 0,373$. Входит в список ВАК по специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (биологические науки), 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга (биологические науки).

*С надеждой на дальнейшее развитие журнала,
благодарностью и уважением,
Главный редактор
Е. А. Никитина*

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

We are pleased to present the fourth and final issue of *Integrative Physiology* for 2024. This issue continues to embody the core principles of integrative physiology, a field pioneered by Academician I. P. Pavlov, which remains a key avenue for the development of physiological research.

The range of research presented in this issue is extensive, covering both classical foundational studies and contemporary applied research. This diversity highlights the critical role of physiology in medicine and healthcare. By maintaining an integrated approach, we continue to strengthen physiology's position among the life sciences and contribute to the advancement of human health. It is also encouraging to observe the expanding global reach of our authors and readers, with contributions from various regions of Russia and beyond.

As we look forward to future issues, we encourage the submission of manuscripts on the mechanisms that coordinate the interactions of bodily systems, ensuring the integrity of the organism. We hope to receive new insights into the physiological processes that underlie human health and functioning.

I would like to extend my heartfelt gratitude to all those who contributed to the publication of the four issues of *Integrative Physiology* in 2024. This includes our authors and reviewers (listed at the end of this issue), as well as the dedicated members of the editorial team: Lyudmila P. Filaretova, Chairman of the Editorial Board; Olga A. Lyubashina, Deputy Editor-in-Chief; Irina V. Iroshnikova, Head of the Department of Scientific Journals; our leading editors Anna I. Markman and Angela K. Kamalidina; and English language editors Irina A. Nagovitsyna and Ksenia Yu. Rybachuk, as well as everyone involved in preparing the journal's issues throughout the year.

Since the first issue was published in 2020, we have made significant strides. *Integrative Physiology* is now an open-access publication, indexed in the Russian Science Citation Index (RSCI) with an impact factor of 0.373. Additionally, the journal is included in the list of journals recommended by the Russian Ministry of Science and Higher Education for the publication of doctoral research findings in the following specialties: 1.5.5. Human and Animal Physiology (Medical Sciences), 1.5.7. Genetics (Biological Sciences), and 5.12.2. Interdisciplinary Brain Research (Biological Sciences).

With great anticipation for the continued growth of the journal, I offer my gratitude and respect to all who have helped make this year's success possible.

Editor-in-Chief
Ekaterina A. Nikitina



УДК 57.086.83 + 577.29 + 576.32/.36

EDN SROHRZ

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-336-344>

Фармакологический активатор механочувствительных каналов Piezo1 вызывает увеличение жесткости сенсорных нейронов

В. А. Пеннийнен¹, М. М. Халисов^{✉1}, А. В. Беринцева¹, С. А. Подзорова¹, Б. В. Крылов¹

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

Сведения об авторах

Валентина Альбертовна Пеннийнен, SPIN-код: 6610-3718, Scopus AuthorID: 6603501257, ResearcherID: Q-3979-2016, ORCID: 0000-0003-3936-8681, e-mail: penniyaynenv@infran.ru

Максим Миндигалеевич Халисов, SPIN-код: 5815-3655, Scopus AuthorID: 56771519000, ResearcherID: G-2826-2015, ORCID: 0000-0002-5171-4690, e-mail: khalisovmm@infran.ru

Анна Владиславовна Беринцева, SPIN-код: 5790-1836, ResearcherID: JKR-7499-2023, ORCID: 0009-0003-3686-9699, e-mail: berintsevaav@infran.ru

Светлана Александровна Подзорова, SPIN-код: 3974-3430, Scopus AuthorID: 6602224180, ResearcherID: ABB-8808-2020, e-mail: podzorova@infran.ru

Борис Владимирович Крылов, SPIN-код: 3946-6408, Scopus AuthorID: 7004655760, ResearcherID: ABD-5044-2020, ORCID: 0000-0001-5258-1597, e-mail: krylov@infran.ru

Для цитирования: Пеннийнен, В. А., Халисов, М. М., Беринцева, А. В., Подзорова, С. А., Крылов, Б. В. (2024) Фармакологический активатор механочувствительных каналов Piezo1 вызывает увеличение жесткости сенсорных нейронов. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 336–344. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-336-344> EDN SROHRZ

Получена 2 декабря 2024; прошла рецензирование 17 декабря 2024; принята 18 декабря 2024.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.).

Права: © В. А. Пеннийнен, М. М. Халисов, А. В. Беринцева, С. А. Подзорова, Б. В. Крылов (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Одними из важнейших участников механизмов внутриклеточной механотрансдукции являются открытые в 2010 году механочувствительные ионные каналы семейства Piezo. Эти каналы (Piezo1 и Piezo2) обнаружены во многих типах клеток, включая первичные сенсорные нейроны, причем их роль здесь пока неясна. Изучению механизмов функционирования каналов Piezo1 может способствовать применение специфических фармакологических активаторов этих каналов, например, Jedi2. В литературе отсутствуют данные о влиянии Jedi2 на нейроны. В настоящей работе исследованы эффекты Jedi2 на первичные сенсорные нейроны. С помощью метода органотипической культуры ткани было установлено, что Jedi2 дозозависимо регулирует рост нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев. Методом атомно-силовой микроскопии было показано, что указанный агент в концентрации 10 мкМ, которая не влияет на рост нейритов сенсорных нейронов, приводит к увеличению жесткости первичных сенсорных нейронов. Полученный результат можно объяснить опосредованным каналами Piezo1 запуском внутриклеточных Ca²⁺-активируемых сигнальных путей, что указывает на возможность эффективного применения Jedi2 в концентрации 10 мкМ для выяснения молекулярных механизмов Piezo1-опосредованной механотрансдукции в первичных сенсорных нейронах при физиологически адекватных условиях.

Ключевые слова: сенсорные нейроны, атомно-силовая микроскопия, каналы Piezo1, Jedi2, органотипическая культура ткани

Pharmacological activator of Piezo1 mechanosensitive channels induces increased stiffness of sensory neurons

V. A. Penniyaynen¹, M. M. Khalisov^{✉1}, A. V. Berintseva¹, S. A. Podzorova¹, B. V. Krylov¹

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

Authors

Valentina A. Penniyaynen, SPIN: 6610-3718, Scopus AuthorID: 6603501257, ResearcherID: Q-3979-2016, ORCID: 0000-0003-3936-8681, e-mail: penniyaynenv@infran.ru

Maksim M. Khalisov, SPIN: 5815-3655, Scopus AuthorID: 56771519000, ResearcherID: G-2826-2015, ORCID: 0000-0002-5171-4690, e-mail: khalisovmm@infran.ru

Anna V. Berintseva, SPIN: 5790-1836, ResearcherID: JKR-7499-2023, ORCID: 0009-0003-3686-9699, e-mail: berintsevaav@infran.ru

Svetlana A. Podzorova, SPIN: 3974-3430, Scopus AuthorID: 6602224180, ResearcherID: ABB-8808-2020, e-mail: podzorova@infran.ru

Boris V. Krylov, SPIN: 3946-6408, Scopus AuthorID: 7004655760, ResearcherID: ABD-5044-2020, ORCID: 0000-0001-5258-1597, e-mail: krylov@infran.ru

For citation: Penniyaynen, V. A., Khalisov, M. M., Berintseva, A. V., Podzorova, S. A., Krylov, B. V. (2024) Pharmacological activator of Piezo1 mechanosensitive channels induces increased stiffness of sensory neurons. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 336–344. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-336-344> EDN SROHRZ

Received 2 December 2024; reviewed 17 December 2024; accepted 18 December 2024.

Funding: The study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (No. 1021062411787-0-3.1.).

Copyright: © V. A. Penniyaynen, M. M. Khalisov, A. V. Berintseva, S. A. Podzorova, B. V. Krylov (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Mechanosensitive ion channels of the Piezo family, discovered in 2010, are crucial participants of intracellular mechanotransduction. The Piezo1 and Piezo2 channels are found in various cell types, including primary sensory neurons, although their precise roles remain poorly understood. Although Jedi2, a pharmacological activator of Piezo1 channels, has been shown to modulate Piezo1 activity, its effects on neurons have not been studied yet. In this work, we investigate the impact of Jedi2 on primary sensory neurons. Using organotypic tissue culture, we demonstrate that Jedi2 regulates neurite growth of sensory neurons of dorsal root ganglia in a dose-dependent manner. Atomic force microscopy revealed that a 10 μM concentration of Jedi2 — while having no effect on neurite growth — induces a significant increase in the stiffness of primary sensory neurons. This response can be explained by the triggering of intracellular Ca^{2+} -dependent signaling pathways mediated by Piezo1 channel activation. Our findings suggest that Jedi2 at 10 μM concentration can serve as a useful tool for exploring the molecular mechanisms of Piezo1-mediated mechanotransduction in primary sensory neurons under physiologically relevant conditions.

Keywords: sensory neurons, atomic force microscopy, Piezo1 channels, Jedi2, organotypic tissue culture

Введение

Сущностью механотрансдукции является преобразование механических стимулов в электрические или химические ответы живой клетки (Martinac, Cox 2017). Механотрансдукция играет важную роль при реализации ряда физиологических функций, включая тактильную чувствительность, слух, проприоцепцию, ноцицепцию (Volkers et al. 2015). Молекулярными структурами, воспринимающими механические стимулы, являются механочувствительные ионные каналы, локализованные в плазматической мембране клетки (Canales Coutiño, Mayor 2021). Известны различные ионные каналы, участвующие в механотрансдукции в клетках эукариот: дегенерин/

эпителиальные натриевые (DEG/ENaC), калиевые (K2P), TRP (Transient Receptor Potential), а также Piezo (Miles et al. 2023). Последние были открыты лишь в 2010 году (Coste et al. 2010). Они широко распространены в организме человека, причем возможное нарушение их функционирования может стать причиной возникновения ряда патологий (Cox et al. 2016). Это, а также недостаточно полное понимание механизмов работы механочувствительных ионных каналов Piezo (Piezo1 и Piezo2) обуславливает особый интерес к их изучению. Piezo представляют собой неселективные катионные каналы, проницаемые преимущественно для ионов Ca^{2+} , в меньшей степени — для других катионов: Na^+ , K^+ , Cs^+ , Ba^{2+} , Mg^{2+} и Mn^{2+} (Cox, Gottlieb 2019; Gnanasambandam

et al. 2017). Известно, что ионы Ca^{2+} играют центральную роль в регуляции многих внутриклеточных процессов, включая экспрессию генов и транспортировку белков, ремоделирование цитоскелета (Szczoł et al. 2021), поэтому активация указанных механочувствительных каналов должна играть роль в сопряжении процессов, вызванных механическими стимулами, и процессов внутриклеточной сигнализации.

Каналы Piezo участвуют в механотрансдукции сенсорных нейронов (Roh et al. 2020). Хотя исследования показывают, что каналы Piezo тесно связаны с передачей ощущения прикосновения, проприоцепцией и болью, роль Piezo1 в этих процессах пока неясна (Fang et al. 2021). Ранее считалось, что сенсорные нейроны экспрессируют только каналы Piezo2 (Coste et al. 2010; Ranade et al. 2014; Wang et al. 2019). Однако позже были получены данные, свидетельствующие, что сенсорные нейроны спинномозговых ганглиев экспрессируют и Piezo1 каналы (Roh et al. 2020; Shin et al. 2023). Пониманию роли каналов Piezo1 в механотрансдукции сенсорных нейронов могут способствовать исследования методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) (Binnig et al. 1986) с привлечением веществ, специфических модуляторов активности этих каналов, например таких, как активатор Jedi2. АСМ позволяет изучать механические свойства индивидуальных клеток, являющиеся важным индикатором их состояния (Pérez-Domínguez et al. 2020). Возможное изменение механических свойств сенсорных нейронов в ответ на действие Jedi2 может свидетельствовать о запуске внутриклеточных каскадных процессов, опосредованных активацией каналов Piezo1.

Настоящая работа посвящена изучению возможной роли механочувствительных каналов Piezo1 в процессе механотрансдукции в первичных сенсорных нейронах. Нами впервые было исследовано влияние воздействия Jedi2, специфического фармакологического активатора механочувствительных каналов Piezo1. Полученные результаты подтверждают участие каналов Piezo1 в механотрансдукции первичных сенсорных нейронов, а также свидетельствуют, что Jedi2 можно эффективно применять в исследованиях Piezo1-опосредованной механотрансдукции клеток.

Материалы и методы

Органотипическая культура нервной ткани

Применяемый метод органотипической культуры нервной ткани подробно описан в наших предыдущих работах (Penniyaunpén et al. 2019).

Объектами исследования были эксплантаты спинномозговых ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов. Экспериментальные эксплантаты культивировали в присутствии Jedi2 в течение трех суток. Эксплантаты, культивируемые только в питательной среде, считали контрольными. Морфометрический метод использовали для количественной оценки роста эксплантатов спинномозговых ганглиев. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади зоны роста к исходной площади эксплантата. Контрольное значение ИП принимали за 100%. Оптический микроскоп Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия) применяли для визуализации эксплантатов. Полученные изображения анализировали с помощью программ ImageJ (National Institutes of Health, США) и ZEN_2012 (Carl Zeiss).

Метод получения культуры сенсорных нейронов

Сенсорные нейроны получали по ранее описанному протоколу (Khalisov et al. 2015; Plakhova et al. 2020). Спинномозговые ганглии 10–12-дневных куриных эмбрионов препарировали, диссоциировали и культивировали следующим образом: выделенные спинномозговые ганглии помещали в раствор Хенкса при 4°C, затем ферментативно диссоциировали 0,125% трипсином (Sigma, США) в течение одной минуты. Ферментативный раствор удаляли и заменяли раствором Хенкса, после чего пипетировали при 4°C. Полученную клеточную суспензию культивировали в питательной среде в CO_2 -инкубаторе (Sanyo, Япония) в течение трех суток при 37°C и 5% CO_2 . Jedi2 в концентрации 10 мкМ добавляли в экспериментальные чашки непосредственно перед исследованием методом АСМ.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Атомно-силовая микроскопия

Изучение влияния Jedi2 на механические свойства первичных сенсорных нейронов осуществляли с помощью атомно-силового микроскопа BioScope Catalyst (Bruker, США). Для поиска клеток использовали инвертированный оптический микроскоп Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия), совмещенный с атомно-силовым микроскопом. АСМ-исследование сенсорных нейронов проводили в питательной среде. Температуру чашек Петри во время АСМ-эксперимента поддерживали на уровне около 37°C посредством встроенного в атомно-силовой микроскоп нагревательного элемента

под управлением термоконтроллера 335-й модели (Lake Shore, США).

Для изучения механических свойств первичных сенсорных нейронов применяли кантилеверы Nitra-Tall-V-G-(A) (ScanSens GmbH, Германия). Коэффициент жесткости каждого кантилевера калибровали перед исследованием клеток с помощью метода анализа тепловых шумов (Hutter, Bechhoefer 1993). АСМ-сканирование сенсорных нейронов осуществляли в режиме работы Peak-Force QNM, позволяющем одновременно получать информацию о топографии рельефа поверхности и локальных механических свойствах клеток. Картирование механических свойств при АСМ-сканировании возможно благодаря анализу силовых кривых, регистрируемых на исследуемой поверхности. Механические свойства сенсорных нейронов характеризовали значениями кажущегося модуля Юнга, определенными по модели Снеддона (в ней форма зонда считается конической) (Sneddon 1965), на основании следующего выражения:

$$F = \frac{2}{\pi} \frac{E}{(1-\nu^2)} \tan(\alpha) \delta^2,$$

где F — сила взаимодействия зонд — поверхность, ν — коэффициент Пуассона ($\nu = 0,5$), α — половинный угол раствора конуса ($\alpha = 20^\circ$), δ — величина деформации.

АСМ-сканированию подвергали фрагмент подложки, содержащий сому сенсорного нейрона (рис. 1А). Значение пиковой силы воздействия зонда на клетку было выбрано на уровне 1 нН. Такая величина силы, с одной стороны, позволяет деформировать сенсорные нейроны в среднем на несколько сотен нанометров, а с другой, как правило, не представляет опасности для целостности клеток. Последнее подтверждается за счет визуального контроля, производимого с помощью оптического микроскопа в процессе проведения АСМ-эксперимента. При определении среднего значения кажущегося модуля Юнга клетки выбирали область на соме, исключая края нейрона, где ошибка пиковой силы имеет максимальную амплитуду и зонд может контактировать с клеткой не острием, а боковой гранью (рис. 1В).

Используя АСМ-карту кажущегося модуля Юнга, определяли среднее значение его величины для каждого сенсорного нейрона. Влияние Jedi2 на механические свойства сенсорных нейронов выявляли путем сравнения средних значений кажущегося модуля Юнга экспериментальных и контрольных клеток.

Статистическая обработка

Статистический анализ полученных данных выполняли в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft, США) с использованием t -критерия

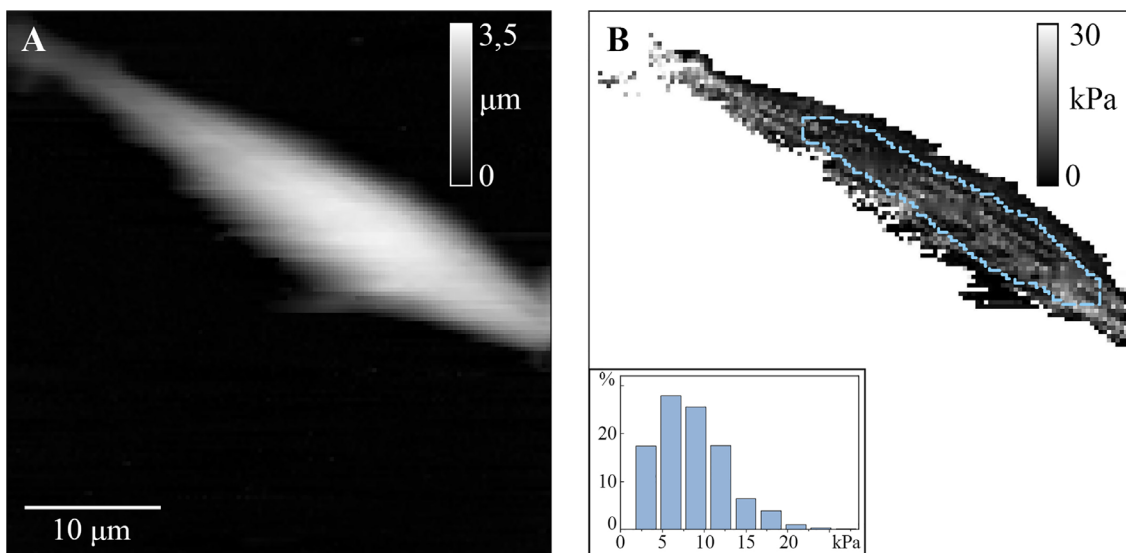


Рис. 1. АСМ-изображения контрольного сенсорного нейрона: топография рельефа поверхности (А) и карта распределения кажущегося модуля Юнга (В), прерывистой линией обозначена область анализа (во вставке — гистограмма кажущегося модуля Юнга в рамках выделенной области). Параметры АСМ-сканирования: заданное значение пиковой силы — 1 нН, частота строчной развертки — 0,15 Гц, частота и амплитуда вертикальных колебаний зонда — 0,25 кГц и 1 мкм соответственно, размер кадра — 128 × 128 точек

Fig. 1. AFM images of the control sensory neuron: (A) topography and (B) apparent Young's modulus map. The dashed line indicates the analysis area, with a histogram of the apparent Young's modulus within this area shown in the inset. AFM imaging parameters: peak force setpoint — 1 nN, scan rate — 0.15 Hz, peak force frequency — 0.25 kHz, peak force amplitude — 1 μ m, respectively, frame size — 128 × 128

Стьюдента (метод органотипической культуры ткани) и U-критерия Манна — Уитни (АСМ). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние Jedi2, фармакологического активатора механочувствительных каналов Piezo1, на рост эксплантатов спинномозговых ганглиев исследовали в концентрациях: 1 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ и 0,1 мМ (рис. 2). Добавление в культуральную среду Jedi2 в концентрациях 1 мкМ ($n = 28$) и 10 мкМ ($n = 27$) практически не влияло на рост эксплантатов спинномозговых ганглиев — ИП слабо отличались от контрольного значения ($n = 25$) (рис. 2). При введении в питательную среду Jedi2 в концентрации 20 мкМ наблюдали статистически значимое ингибирование роста нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев. ИП экспериментальных эксплантатов был на $39 \pm 5\%$ ($n = 29$, $p < 0,05$) ниже контрольного значения. В концентрации 0,1 мМ ($n = 30$) исследуемое вещество полностью блокировало рост нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев (рис. 2). Полученные данные демонстрируют, что Jedi2 оказывает дозозависимое действие на рост нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев.

С помощью АСМ было исследовано воздействие Jedi2 в концентрации 10 мкМ на механические свойства первичных сенсорных нейронов. Анализ АСМ-данных показал статистически значимое различие между значениями кажущегося модуля Юнга первичных сенсорных нейронов, подвергшихся воздействию Jedi2, и контрольных клеток. В среднем жесткость сенсорных нейронов после культивирования в питательной среде в присутствии исследуемого вещества выросла до $10,9 \pm 0,9$ кПа ($n = 48$) по сравнению с контролем, $7,3 \pm 0,8$ кПа ($n = 40$). Следовательно, фармакологический активатор каналов Piezo1, Jedi2, в концентрации 10 мкМ вызывает увеличение жесткости первичных сенсорных нейронов.

Обсуждение

Механотрансдукция — фундаментальная способность, позволяющая живым организмам воспринимать механические сигналы как из внешней, так и из внутренней среды и реагировать на них. Существенная роль белков Piezo в механотрансдукции была подтверждена многочисленными исследованиями (Coste, Delmas 2024; Dienes et al. 2023; Douguet et al. 2019; Li et al. 2022; Szczot et al. 2021; Xu et al. 2021).

Ранее было высказано предположение о том, что в сенсорных нейронах экспрессируются

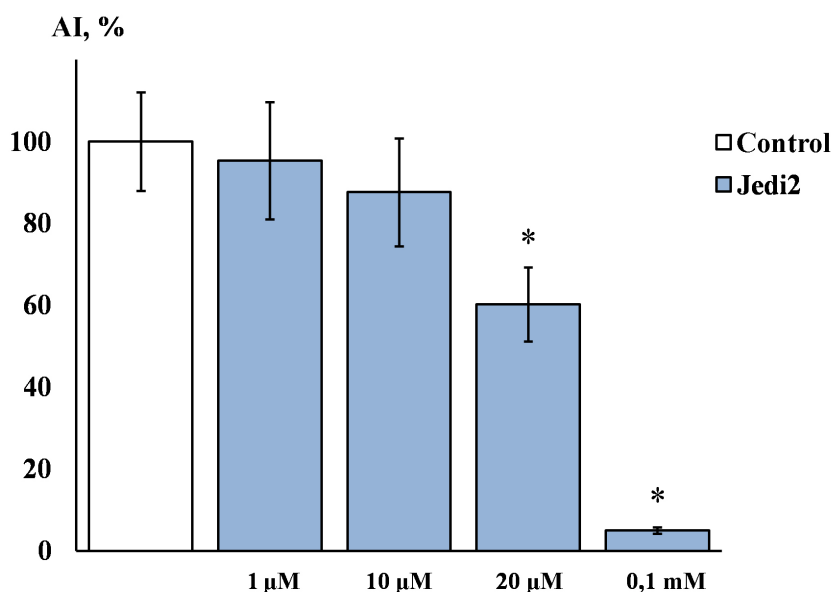


Рис. 2. Влияние Jedi2 на рост нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев (третьи сутки культивирования). По оси ординат — индекс площади эксплантатов (AI, %), * — различия статистически значимы относительно контрольных значений, $p < 0,05$

Fig. 2. Effect of Jedi2 on the growth of neurites of sensory neurons of the dorsal root ganglion (3rd day of cultivation). The ordinate axis represents the area index (AI, %), * indicates statistically significant differences relative to the control values, $p < 0.05$

каналы Piezo2 и практически не экспрессируются каналы Piezo1 (Coste et al. 2010; Ranade et al. 2014). Однако позднее экспрессия Piezo1 была обнаружена в нейронах тройничного узла (Cho et al. 2022; Mikhailov et al. 2019) и спинномозговых ганглиев (Roh et al. 2020; Shin et al. 2023; Wang et al. 2019). Считается, что каналы Piezo2 необходимы для восприятия прикосновений, участвуют в механизмах проприоцепции. Особый интерес вызывают данные, согласно которым указанные каналы вносят вклад в функционирование ноцицептивной системы, нарушение их работы приводит к возникновению аллодинии (Wang et al. 2019; Zhang et al. 2019). Экспрессия Piezo1 в ноцицептивных нейронах спинномозговых ганглиев позволяет предположить участие этих каналов в модуляции ноцицептивной системы мозга (Wang et al. 2019).

Каналы Piezo представляют собой перспективные мишени для новых лекарственных субстанций (Coste, Delmas 2024; Dienes et al. 2023; Ridone et al. 2019). Однако, ввиду нехватки данных о специфических модуляторах активности каналов Piezo, возможности регуляции их работы сильно ограничены. Известны специфические синтетические активаторы каналов Piezo1: Yoda1 (Syeda et al. 2015), Jedi1 и Jedi2 (Wang et al. 2018). Специфических модуляторов активности каналов Piezo2 пока не обнаружено. Селективный фармакологический агонист Yoda1 широко используется для исследования потенциального влияния Piezo1 на различные клеточные процессы (Chubinskiy-Nadezhdin et al. 2019; Jiang et al. 2021; Roh et al. 2020; Vasileva et al. 2021). Данные о влиянии Jedi1/2 на внутриклеточные сигнальные пути, опосредуемые активацией Piezo1 каналов, в литературе практически отсутствуют.

Ясного представления о функции Piezo1 в первичных сенсорных нейронах пока нет. Ответу на этот вопрос могут способствовать специфические активаторы канала Piezo1, включая Jedi2. Для эффективного использования субстанции в исследовании роли Piezo1 в механотрансдукции сенсорных нейронов необходимо установить безопасную концентрацию Jedi2, поскольку высокие концентрации этого агента могут привести к повреждающим эффектам и к ошибочным выводам о степени участия Piezo1 в клеточной сигнализации.

В настоящей работе впервые с помощью метода органотипической культуры ткани было показано, что Jedi2 дозозависимо ингибирует рост нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев. Известно, что активация канала Piezo1 способствует поступлению ионов

Ca^{2+} внутрь клетки, которые впоследствии запускают внутриклеточные сигнальные пути, в том числе, кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II, эндотелиальную синтазу оксида азота, фосфоинозитид-3 киназу/протеинкиназу B (Kang et al. 2019; Lai et al. 2021; Wang et al. 2022). Было показано, что Yoda1, селективный агонист Piezo1, индуцирует Ca^{2+} -ответ главным образом в нейронах малого и среднего размера спинно-мозговых ганглиев мышей (Roh et al. 2020). Подобный внутриклеточный кальциевый ответ на Yoda1 был продемонстрирован в нейронах ганглия тройничного нерва (Mikhailov et al. 2019). По-видимому, обнаруженный в настоящей работе ингибирующий эффект Jedi2 на рост нейритов сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев связан с Ca^{2+} -зависимыми сигнальными путями, опосредованными Piezo1.

Важным направлением применения АСМ является количественный подход к изучению механических свойств клеток (Haase, Pelling 2015). Изменения механических свойств клеток могут быть связаны с развитием различных заболеваний, например, рака (Stylianou et al. 2018), диабета (Benecch et al. 2014), прогрессирующей псевдоревматоидной дисплазии (Lin et al. 2020). Кроме того, влияние на механические свойства клеток способны оказывать старение (Lieber et al. 2004), жесткость подложки (Tee et al. 2011), химические вещества (Khalisov et al. 2020; Liang et al. 2021). Таким образом, изучение механических свойств клеток посредством АСМ может способствовать более глубокому пониманию различных физиологических и патологических процессов. В данной работе метод АСМ был применен для исследования действия Jedi2 на механические свойства первичных сенсорных нейронов. Было обнаружено, что изучаемое вещество в концентрации 10 мкМ, которая не влияла на рост нейритов, вызывает увеличение жесткости клеток. Поскольку Jedi2 представляет собой специфический активатор механочувствительных каналов Piezo1, полученный результат свидетельствует, что субстанция, связываясь с каналами Piezo1 и открывая их, вероятно, запускает Ca^{2+} -опосредованные внутриклеточные каскадные процессы, приводящие к изменению механических свойств первичных сенсорных нейронов.

Ранее отмечалось, что высокое значение $EC_{50} \approx 158$ мкМ (Wang et al. 2018) может служить ограничивающим фактором использования Jedi2 в лабораторных исследованиях (Coste, Delmas 2024). Действительно, в наших экспериментах наблюдалось сильно выраженное ингибирующее

действие Jedi2 при его концентрации, равной 0,1 мМ. Вместе с тем, данные АСМ показали, что на порядок более низкая концентрация субстанции, 10 мкМ, способна вызывать увеличение жесткости сенсорных нейронов. Полученный результат указывает на возможность эффективного применения Jedi2 именно в этой концентрации для исследований Piezo1-опосредованной механотрансдукции при физиологически адекватных условиях. К такому же выводу пришли и другие авторы, показавшие с применением метода локальной фиксации потенциала, что Jedi2 в концентрации 6 мкМ активирует каналы Piezo1 в клетках K562 (Vasileva et al. 2021). Отметим, что подобный эффект Jedi2 наблюдался ранее и на фибробластах сердца (Khalisov et al. 2024). Схожесть ответов первичных сенсорных нейронов и фибробластов сердца на Jedi2 может указывать на универсальность механизмов действия изучаемой субстанции на клетки разных тканей.

Обнаруженные в настоящей работе ответы на Jedi2 первичных сенсорных нейронов могут объясняться Piezo1-опосредованной активацией Ca^{2+} -зависимых внутриклеточных сигнальных путей, детализация этих молекулярных механизмов станет задачей наших будущих исследований.

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 процедуры, выполненные в исследовании, соответствовали этическим стандартам, утверж-

денным правовыми актами Российской Федерации, и рекомендациям биоэтического комитета Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

All procedures conducted in this study complied with the ethical standards outlined by the legal regulations of the Russian Federation and the recommendations of the Bioethical Committee of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (RAS).

Вклад авторов

- a. Пенниайнен Валентина Альбертовна — идея работы, планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи;
- b. Халисов Максим Миндигалеевич — планирование и проведение экспериментов, обработка результатов, подготовка рукописи;
- c. Беринцева Анна Владиславовна — обработка результатов, подготовка рукописи;
- d. Подзорова Светлана Александровна — обработка результатов, подготовка рукописи;
- e. Крылов Борис Владимирович — постановка задачи, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Valentina A. Penniyaynen — conceived the study, designed and conducted the experiments, prepared the manuscript;
- b. Maksim M. Khalisov — designed and conducted the experiments, processed the experimental data, prepared the manuscript;
- c. Anna V. Berintseva — processed the experimental data, prepared the manuscript;
- d. Svetlana A. Podzorova — processed the experimental data, prepared the manuscript;
- e. Boris V. Krylov — defined the research problem, edited the manuscript.

References

- Benech, J. C., Benech, N., Zambrana, A. I. et al. (2014) Diabetes increases stiffness of live cardiomyocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*, vol. 307, no. 10, pp. C910–C919. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00192.2013> (In English)
- Binnig, G., Quate, C. F., Gerber, C. (1986) Atomic force microscope. *Physical Review Letters*, vol. 56, no. 9, pp. 930–933. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.56.930> (In English)
- Canales Coutiño, B., Mayor, R. (2021) Mechanosensitive ion channels in cell migration. *Cells & Development*, vol. 166, article 203683. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2021.203683> (In English)
- Cho, Y. S., Han, H. M., Jeong, S. Y. et al. (2022) Expression of Piezo1 in the trigeminal neurons and in the axons that innervate the dental pulp. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 16, article 945948. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.945948> (In English)

- Chubinskiy-Nadezhdin, V. I., Vasileva, V. Y., Vassilieva, I. O. et al. (2019) Agonist-induced Piezo1 activation suppresses migration of transformed fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 514, no. 1, pp. 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.139> (In English)
- Coste, B., Delmas, P. (2024) PIEZO ion channels in cardiovascular functions and diseases. *Circulation Research*, vol. 134, no. 5, pp. 572–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322798> (In English)
- Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M. et al. (2010) Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, vol. 330, no. 6000, pp. 55–60. <https://doi.org/10.1126/science.1193270> (In English)
- Cox, C. D., Bae, C., Ziegler, L. et al. (2016) Removal of the mechanoprotective influence of the cytoskeleton reveals PIEZO1 is gated by bilayer tension. *Nature Communications*, vol. 7, no. 1, article 10366. <https://doi.org/10.1038/ncomms10366> (In English)
- Cox, C. D., Gottlieb, P. A. (2019) Amphipathic molecules modulate PIEZO1 activity. *Biochemical Society Transactions*, vol. 47, no. 6, pp. 1833–1842. <https://doi.org/10.1042/bst20190372> (In English)
- Dienes, B., Bazsó, T., Szabó, L., Csernoch, L. (2023) The role of the Piezo1 mechanosensitive channel in the musculoskeletal system. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 7, article 6513. <https://doi.org/10.3390/ijms24076513> (In English)
- Douguet, D., Patel, A., Xu, A. et al. (2019) Piezo ion channels in cardiovascular mechanobiology. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 40, no. 12, pp. 956–970. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.10.002> (In English)
- Fang, X.-Z., Zhou, T., Xu, J.-Q. et al. (2021) Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell & Bioscience*, vol. 11, no. 1, article 13. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00522-z> (In English)
- Gnanasambandam, R., Gottlieb, P. A., Sachs, F. (2017) The kinetics and the permeation properties of Piezo channels. *Current Topics in Membranes*, vol. 79, pp. 275–307. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2016.11.004> (In English)
- Haase, K., Pelling, A. E. (2015) Investigating cell mechanics with atomic force microscopy. *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 12, no. 104, article 20140970. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0970> (In English)
- Hutter, J. L., Bechhoefer, J. (1993) Calibration of atomic-force microscope tips. *Review of Scientific Instruments*, vol. 64, no. 7, pp. 1868–1873. <https://doi.org/10.1063/1.1143970> (In English)
- Jiang, F., Yin, K., Wu, K. et al. (2021) The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction. *Nature Communications*, vol. 12, no. 1, article 869. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21178-4> (In English)
- Kang, H., Hong, Z., Zhong, M. et al. (2019) Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*, vol. 316, no. 1, pp. C92–C103. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00346.2018> (In English)
- Khalisov, M. M., Ankudinov, A. V., Penniyaynen, V. A. et al. (2015) Application of atomic force microscopy for investigation of Na⁺,K⁺-ATPase signal-transducing function. *Acta Physiologica Hungarica*, vol. 102, no. 2, pp. 125–130. <https://doi.org/10.1556/036.102.2015.2.2> (In English)
- Khalisov, M. M., Berintseva, A. V., Podzorova, S. A. et al. (2024) Primenenie metoda atomno-silovoj mikroskopii dlya issledovaniya otvetov mekhanochuvstvitel'nykh kanalov Piezo1 fibroblastov serdtsa [Atomic force microscopy as a method to study the responses of mechanosensitive Piezo1 channels of cardiac fibroblasts]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 1, pp. 51–59. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-50-59> (In Russian)
- Khalisov, M. M., Penniyaynen, V. A., Podzorova, S. A. et al. (2020) Kolkhitsin izmenyaet strukturu tsitoskeleta fibroblastov: kolichestvennoe issledovanie adaptivnoj kletочноj reaktcii metodami atomno-silovoj i konfokal'noj lazernoj skaniruyushchej mikroskopii [The effect of colchicine on the structure of the fibroblast cytoskeleton: A quantitative study of an adaptive cell response by means of atomic force and confocal laser scanning microscopy methods]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 2, pp. 115–122. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-2-115-122> (In Russian)
- Lai, A., Chen, Y. C., Cox, C. D. et al. (2021) Analyzing the shear-induced sensitization of mechanosensitive ion channel Piezo-1 in human aortic endothelial cells. *Journal of Cellular Physiology*, vol. 236, no. 4, pp. 2976–2987. <https://doi.org/10.1002/jcp.30056> (In English)
- Li, X., Hu, J., Zhao, X. et al. (2022) Piezo channels in the urinary system. *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 54, no. 6, pp. 697–710. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00777-1> (In English)
- Liang, X., Liu, S., Wang, X. et al. (2021) Alteration of nanomechanical properties of pancreatic cancer cells through anticancer drug treatment revealed by atomic force microscopy. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, vol. 12, no. 1, pp. 1372–1379. <https://doi.org/10.3762/bjnano.12.101> (In English)
- Lieber, S. C., Aubry, N., Pain, J. et al. (2004) Aging increases stiffness of cardiac myocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, no. 2, pp. H645–H651. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00564.2003> (In English)
- Lin, L. J., Ge, Y. M., Tian, Y. et al. (2020) Multi-scale mechanical investigation of articular cartilage suffered progressive pseudorheumatoid dysplasia. *Clinical Biomechanics*, vol. 79, article 104947. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.12.029> (In English)

- Martinac, B., Cox, C. D. (2017) Mechanosensory transduction: Focus on ion channels. In: B. D. Roitberg (ed.). *Reference module in life sciences*. Amsterdam: Elsevier Publ., pp. 1–47. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809633-8.08094-8> (In English)
- Mikhailov, N., Leskinen, J., Fagerlund, I. et al. (2019) Mechanosensitive meningeal nociception via Piezo channels: Implications for pulsatile pain in migraine? *Neuropharmacology*, vol. 149, pp. 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.015> (In English)
- Miles, L., Powell, J., Kozak, C., Song, Y. (2023) Mechanosensitive ion channels, axonal growth, and regeneration. *The Neuroscientist*, vol. 29, no. 4, pp. 421–444. <https://doi.org/10.1177/10738584221088575> (In English)
- Pennyaynen, V. A., Plakhova, V. B., Rogachevskii, I. V. et al. (2019) Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. *Pathophysiology*, vol. 26, no. 3–4, pp. 245–352. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.06.003> (In English)
- Pérez-Domínguez, S., Kulkarni, S. G., Rianna, C., Radmacher, M. (2020) Atomic force microscopy for cell mechanics and diseases. *Neuroforum*, vol. 26, no. 2, pp. 101–109. <https://doi.org/10.1515/nf-2020-0001> (In English)
- Plakhova, V. B., Pennyaynen, V. A., Rogachevskii, I. V. et al. (2020) Dual mechanism of modulation of Na_v1.8 sodium channels by ouabain. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 98, no. 11, pp. 785–802. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0197> (In English)
- Ranade, S. S., Woo, S.-H., Dubin, A. E. et al. (2014) Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*, vol. 516, no. 7529, pp. 121–125. <https://doi.org/10.1038/nature13980> (In English)
- Ridone, P., Vassalli, M., Martinac, B. (2019) Piezo1 mechanosensitive channels: What are they and why are they important. *Biophysical Reviews*, vol. 11, no. 5, pp. 795–805. <https://doi.org/10.1007/s12551-019-00584-5> (In English)
- Roh, J., Hwang, S.-M., Lee, S.-H. et al. (2020) Functional expression of Piezo1 in dorsal root ganglion (DRG) neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 11, article 3834. <https://doi.org/10.3390/ijms21113834> (In English)
- Shin, S. M., Itson-Zoske, B., Fan, F. et al. (2023) Peripheral sensory neurons and non-neuronal cells express functional Piezo1 channels. *Molecular Pain*, vol. 19, article 17448069231174315. <https://doi.org/10.1177/17448069231174315> (In English)
- Sneddon, I. N. (1965) The relation between load and penetration in the axisymmetric boussinesq problem for a punch of arbitrary profile. *International Journal of Engineering Science*, vol. 3, no. 1, pp. 47–57. [https://doi.org/10.1016/0020-7225\(65\)90019-4](https://doi.org/10.1016/0020-7225(65)90019-4) (In English)
- Stylianou, A., Lekka, M., Stylianopoulos, T. (2018) AFM assessing of nanomechanical fingerprints for cancer early diagnosis and classification: From single cell to tissue level. *Nanoscale*, vol. 10, no. 45, pp. 20930–20945. <https://doi.org/10.1039/c8nr06146g> (In English)
- Syeda, R., Xu, J., Dubin, A. E. et al. (2015) Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *eLife*, vol. 4, article e07369. <https://doi.org/10.7554/eLife.07369> (In English)
- Szczot, M., Nickolls, A. R., Lam, R. M. et al. (2021) The form and function of Piezo2. *Annual Review of Biochemistry*, vol. 90, no. 1, pp. 507–534. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-081720-023244> (In English)
- Tee, S.-Y., Fu, J., Chen, C. S. et al. (2011) Cell shape and substrate rigidity both regulate cell stiffness. *Biophysical Journal*, vol. 100, no. 5, pp. L25–L27. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.12.3744> (In English)
- Vasileva, V., Morachevskaya, E., Sudarikova, A. et al. (2021) Selective chemical activation of Piezo1 in leukemia cell membrane: Single channel analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 15, article 7839. <https://doi.org/10.3390/ijms22157839> (In English)
- Volkers, L., Mechoukhi, Y., Coste, B. (2015) Piezo channels: From structure to function. *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*, vol. 467, no. 1, pp. 95–99. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1578-z> (In English)
- Wang, H., Yuan, Z., Wang, B. et al. (2022) COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein), a novel PIEZO1 regulator that controls blood pressure. *Hypertension*, vol. 79, no. 3, pp. 549–561. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17972> (In English)
- Wang, J., La, J.-H., Hamill, O. P. (2019) Piezo1 is selectively expressed in small diameter mouse DRG neurons distinct from neurons strongly expressing TRPV1. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 12, article 178. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00178> (In English)
- Wang, Y., Chi, S., Guo, H. et al. (2018) A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive Piezo1 channel. *Nature Communications*, vol. 9, no. 1, article 1300. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03570-9> (In English)
- Xu, X., Liu, S., Liu, H. et al. (2021) Piezo channels: Awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, article 6429. <https://doi.org/10.3390/ijms22126429> (In English)
- Zhang, M., Wang, Y., Geng, J. et al. (2019) Mechanically activated Piezo channels mediate touch and suppress acute mechanical pain response in mice. *Cell Reports*, vol. 26, no. 6, pp. 1419–1431. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.056> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 616.12-089-06:616.89-008.4-08:004.8

EDN JRPMPD

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-345-356>

Изменения тета- и альфа-активности у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством, прошедших когнитивную реабилитацию после коронарного шунтирования

И. В. Тарасова¹, Д. С. Куприянова^{✉1}, И. Н. Кухарева¹, А. С. Соснина¹,
О. А. Трубникова¹, О. Л. Барбараш¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар им. акад. А. С. Барбараша, д. 6

Сведения об авторах

Ирина Валерьевна Тарасова, SPIN-код: 7043-1340, Scopus AuthorID: 15849277200, ResearcherID: K-6756-2017, ORCID: 0000-0002-6391-0170, e-mail: iriz78@mail.ru

Дарья Сергеевна Куприянова, SPIN-код: 3129-4318, Scopus AuthorID: 57219610420, ResearcherID: AAW-2170-2021, ORCID: 0000-0002-9750-5536, e-mail: kuprds@bk.ru

Ирина Николаевна Кухарева, SPIN-код: 2514-3931, Scopus AuthorID: 57088815100, ResearcherID: N-5429-2015, ORCID: 0000-0002-6813-7017, e-mail: ira-kukhareva77@mail.ru

Анастасия Сергеевна Соснина, SPIN-код: 4410-8880, Scopus AuthorID: 55553762600, ResearcherID: G-2886-2016, ORCID: 0000-0001-8908-2070, e-mail: mamontova_1984@mail.ru

Ольга Александровна Трубникова, SPIN-код: 9174-6197, Scopus AuthorID: 25947882300, ResearcherID: N-5437-2015, ORCID: 0000-0001-8260-8033, e-mail: olgalet17@mail.ru

Ольга Леонидовна Барбараш, SPIN-код: 5373-7620, Scopus AuthorID: 56699731800, ResearcherID: A-4834-2017, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Для цитирования: Тарасова, И. В., Куприянова, Д. С., Кухарева, И. Н., Соснина, А. С., Трубникова, О. А., Барбараш, О. Л. (2024) Изменения тета- и альфа-активности у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством, прошедших когнитивную реабилитацию после коронарного шунтирования. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 345–356. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-345-356> EDN JRPMPD

Получена 22 октября 2024; прошла рецензирование 17 декабря 2024; принята 18 декабря 2024.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и образования Российской Федерации (тема фундаментального исследования № 122012000364-5 от 20 января 2022 г.). Спонсор не участвовал в разработке дизайна исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании этой статьи или решении представить ее для публикации.

Права: © И. В. Тарасова, Д. С. Куприянова, И. Н. Кухарева, А. С. Соснина, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Нарушения мозговой перфузии, вызванные атеросклерозом или кардиохирургическим вмешательством, ассоциированы с когнитивными расстройствами (КР). Поиск и внедрение эффективных методов профилактики КР требуют контроля нейрофизиологических изменений, которые сопровождают реабилитационный процесс. В работе изучены изменения тета- и альфа-активности коры головного мозга у пациентов с наличием и отсутствием сосудистого когнитивного расстройства (СКР), прошедших в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) когнитивную реабилитацию. В исследовании принимали участие 104 пациента, 51 из них в раннем послеоперационном периоде КШ прошли курс комбинированного мультизадачного тренинга, 53 пациента составили группу сравнения. Признаки СКР у пациентов обеих групп выявляли перед проведением КШ с использованием модифицированной русскоязычной версии Монреальской шкалы когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование проводили в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами за три–пять дней до КШ и на 11–12-е сутки после операции. Установлено, что у пациентов без СКР, прошедших тренинг, отсутствует увеличение тета-активности после КШ по сравнению с пациентами с наличием СКР ($p = 0,017$). В группе контроля

увеличение тета-активности после КШ наблюдается вне зависимости от наличия СКР. В работе продемонстрировано неблагоприятное влияние СКР на изменения мозговой активности в процессе когнитивной реабилитации. Необходимо продолжить исследования для изучения нейрофизиологических механизмов восстановления когнитивных функций после кардиохирургических операций.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные расстройства, когнитивный тренинг, ЭЭГ, тета-ритм, альфа-ритм, коронарное шунтирование

Theta and alpha activity changes in patients with vascular cognitive disorder following cognitive rehabilitation after coronary artery bypass grafting

I. V. Tarasova¹, D. S. Kupriyanova^{✉1}, I. N. Kukhareva¹, A. S. Sosnina¹,
O. A. Trubnikova¹, O. L. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6 Imeni Akademika L. S. Barbarasha Ave., Kemerovo 650002, Russia

Authors

Irina V. Tarasova, SPIN: 7043-1340, Scopus AuthorID: 15849277200, ResearcherID: K-6756-2017, ORCID: 0000-0002-6391-0170, e-mail: iriz78@mail.ru

Dariya S. Kupriyanova, SPIN: 3129-4318, Scopus AuthorID: 57219610420, ResearcherID: AAW-2170-2021, ORCID: 0000-0002-9750-5536, e-mail: kuprds@bk.ru

Irina N. Kukhareva, SPIN: 2514-3931, Scopus AuthorID: 57088815100, ResearcherID: N-5429-2015, ORCID: 0000-0002-6813-7017, e-mail: ira-kukhareva77@mail.ru

Anastasia S. Sosnina, SPIN: 4410-8880, Scopus AuthorID: 55553762600, ResearcherID: G-2886-2016, ORCID: 0000-0001-8908-2070, e-mail: mamontova_1984@mail.ru

Olga A. Trubnikova, SPIN: 9174-6197, Scopus AuthorID: 25947882300, ResearcherID: N-5437-2015, ORCID: 0000-0001-8260-8033, e-mail: olgalet17@mail.ru

Olga L. Barbarash, SPIN: 5373-7620, Scopus AuthorID: 56699731800, ResearcherID: A-4834-2017, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

For citation: Tarasova, I. V., Kupriyanova, D. S., Kukhareva, I. N., Sosnina, A. S., Trubnikova, O. A., Barbarash, O. L. (2024) Theta and alpha activity changes in patients with vascular cognitive disorder following cognitive rehabilitation after coronary artery bypass grafting. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 345–356. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-345-346> EDN JRPMPD

Received 22 October 2024; reviewed 17 December 2024; accepted 18 December 2024.

Funding: The research was carried out with the support of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation (topic of fundamental research No. 122012000364-5 dated January 20, 2022). The sponsor was not involved in the design of the study, the collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

Copyright: © I. V. Tarasova, D. S. Kupriyanova, I. N. Kukhareva, A. S. Sosnina, O. A. Trubnikova, O. L. Barbarash (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. Disruption of cerebral circulation, caused by atherosclerosis or cardiac surgery, is often associated with cognitive disorders (CD). The identification and implementation of effective strategies for CD prevention require monitoring of neurophysiological changes that accompany rehabilitation. The study aimed to investigate the changes in theta and alpha brain activity in patients with and without vascular cognitive disorder (VCD) who underwent cognitive rehabilitation in the early postoperative period following coronary artery bypass grafting (CABG). The study involved 104 patients, 51 of whom participated in a combined multitasking training program during the early postoperative phase. A comparison group of 53 patients was also included. VCD symptoms were identified in patients from both groups prior to CABG using a modified version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test. Electroencephalographic (EEG) recordings were taken in a resting state with closed eyes, 3–5 days prior to CABG and at 11–12 days post-surgery. It was found that patients without VCD who underwent training exhibited no increase in theta activity after CABG compared to patients with VCD ($p=0.017$). In contrast, the control group demonstrated an increase in theta activity post-CABG, irrespective of the VCD status. These findings highlight the negative adverse impact of VCD on brain activity during cognitive rehabilitation. Further research is needed to explore the neurophysiological mechanisms underlying cognitive function recovery following cardiac surgery.

Keywords: vascular cognitive disorder, cognitive training, EEG, theta rhythm, alpha rhythm, coronary artery bypass grafting

Введение

Нарушение мозговой перфузии, вызванное атеросклерозом, ассоциировано с когнитивными расстройствами (КР) различной степени выраженности (Brain et al. 2023; Zhao et al. 2024). Эти состояния способны привести к неблагоприятному течению заболевания в долгосрочной перспективе, плохой подверженности лечению, а также высокому риску смертности (Brain et al. 2023) и представлены целым комплексом дисфункций: расстройством памяти, исполнительных функций, мышления, внимания, зрительно-пространственного восприятия по сравнению с индивидуальными нормами, такие пациенты испытывают сложности в долгосрочном планировании и осознании своих потребностей (Локшина и др. 2023; Тарасова и др. 2020а). Показано, что когнитивные изменения, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, начинают формироваться задолго до появления клинических симптомов, причем их прогрессирование наиболее выражено в пожилом возрасте (Wang et al. 2023). Сосудистые КР — термин, предложенный в 1994 г. канадским ангионеврологом В. Хачински для обозначения ухудшения высших мозговых функций — одного из важных клинических симптомов хронической ишемии мозга (Hachinski 1994). СКР часто предшествует тяжелым атрофическим процессам головного мозга и обуславливает смешанную деменцию, в большинстве случаев альцгеймеровского типа (Парфенов 2017; Chang Wong et al. 2022). Ранее установлено, что ишемические, геморрагические и гипоперфузионные состояния непосредственно влияют на стратегически важные зоны головного мозга, которые задействованы в когнитивной деятельности, такие как префронтальная, париетальная кора и структуры гиппокампа (Катунина 2015; Тарасова и др. 2020b). Развитием мозговой гипоперфузии сопровождаются сложные хирургические вмешательства, например коронарное шунтирование (КШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК), что может также привести к значительному послеоперационному ухудшению когнитивных функций у кардиохирургических пациентов, особенно если у них уже есть когнитивный дефицит до операции.

Потенциальная обратимость СКР обуславливает поиск и внедрение эффективных методов лечения и профилактики таких состояний. Лекарственные препараты показали свою ограниченную эффективность в восстановлении когнитивных функций (Локшина и др. 2023). Это стало толчком для развития целого ряда

реабилитационных программ и технологий, которые способствуют реорганизации нервной ткани, стимуляции нейронов головного мозга и могли бы помочь функциональному улучшению когнитивных функций (Трубникова и др. 2020). Использование компьютеризированных тренингов, особенно мультимодальных, с одновременным выполнением когнитивных и моторных задач может быть перспективным для когнитивной реабилитации. Например, результаты исследования Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) позволяют предположить, что использование компьютеризированных игр для тренировки когнитивных функций может уменьшить проявления возрастного снижения когнитивных функций и уменьшить частоту заболеваемости деменцией (Steinberg et al. 2023). Есть предварительные данные, демонстрирующие, что мультизадачные когнитивные тренинги могут улучшить состояние когнитивных функций у кардиохирургических пациентов (Tarasova et al. 2023).

Для изучения фундаментальных механизмов работы мозга, а также для контроля его активности при различных патологических и функциональных состояниях, используется цифровая электроэнцефалография (ЭЭГ) (Тарасова и др. 2020b; Fernández et al. 2022; Jafari et al. 2020). Анализ ЭЭГ в состоянии покоя широко используется при изучении когнитивных нарушений, которые ассоциированы с возрастом или нейродегенеративными заболеваниями (Fernández et al. 2022; Iliadou et al. 2021; Jafari et al. 2020). В ряде исследований сообщалось об увеличении мощности тета-ритма у лиц с когнитивными нарушениями и его отрицательной корреляции с показателями шкалы оценки когнитивного статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) (Estarellas et al. 2024; Hamilton et al. 2021; Iliadou et al. 2021; Tarasova et al. 2018). Исследования также показали увеличение мощности тета-волн у пациентов с MCI (mild cognitive impairment, умеренное когнитивное расстройство) по сравнению со здоровыми контрольными лицами, коррелирующее с накоплением тау-белка, что указывает на возможную связь между тета-ритмом и нейродегенерацией (Musaeus et al. 2018). Установлено также, что колебания в альфа-диапазоне существенно зависят от потери кортико-кортикальных синапсов (Prieto Del Val et al. 2016). Средняя мощность альфа- и тета-диапазонов была значительно выше у лиц с умеренным когнитивным расстройством по сравнению с лицами с субъективным нарушением когнитивных функций (Iliadou et al. 2021). Таким

образом, ранее продемонстрировано, что наиболее информативными маркерами когнитивного дефицита являются показатели тета- и альфа-активности. Между тем, достаточно мало изучены нейрофизиологические изменения, которые сопровождают нейрореабилитационный процесс (Tarasova et al. 2024). Это направление нейрофизиологии находится в стадии интенсивного развития и полученные сведения могут помочь определить персонализированные стратегии восстановления когнитивных функций.

Принимая во внимание вышесказанное, целью настоящего исследования явилось изучение изменений показателей ЭЭГ-активности на частоте тета- и альфа-ритма у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством, прошедших когнитивную реабилитацию после коронарного шунтирования.

Материалы и методы исследования

Пациенты

В когортное выборочное проспективное исследование были отобраны согласно критериям включения и исключения 104 пациента из общего числа поступивших в клинику для проведения планового КШ. Всем пациентам перед включением в исследование проводили нейропсихологический скрининг с использованием Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) и опросника BDI-II (Beck Depression Inventory). Критерии включения на предоперационном этапе были следующие: возраст 45 лет и старше, плановое КШ в условиях ИК, праворукость для исключения влияния полушарной асимметрии на электроэнцефалографические (ЭЭГ) данные, сумма баллов по шкале MoCA более или равна 18. Критериями исключения служили: признаки депрессии (сумма баллов по шкале BDI-II более 16), деменция, желудочковые нарушения ритма, IV функциональный класс NYHA, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, алкогольная и/или наркотическая зависимость, травмы и воспалительные заболевания центральной нервной системы, а также физическая невозможность осуществлять когнитивные и постуральные тренировки. Все исследования проводили в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово), протокол № 10 от 10.12.2020 г. Все участники дали письменное информированное согласие перед включением в исследование.

Плановое КШ проводили для всех участников исследования в стандартных условиях (Трубникова и др. 2022). У пациентов не было выявлено значимых негативных кардиоваскулярных событий и психотических расстройств в период до выписки из стационара. В раннем послеоперационном периоде пациенты были псевдослучайным образом (методом конвертов) разделены на две группы: с когнитивной реабилитацией ($n = 51$) и стандартного послеоперационного сопровождения ($n = 53$) — группа сравнения.

По результатам шкалы MoCA пациенты групп тренинга и сравнения были разделены каждая на две подгруппы: с наличием СКР (26–18 баллов по шкале MoCA) и его отсутствием (сумма баллов по шкале MoCA более или равна 27). Клинико-анамнестические показатели групп и подгрупп представлены в таблице 1.

ЭЭГ исследование

Все ЭЭГ исследования проводили в первой половине дня, в условиях свето- и шумоизоляции, в положении сидя в покое, при закрытых глазах. ЭЭГ регистрировали с помощью системы Neuvo SynAmps2 (Compumedics, Charlotte, NC, USA) в 62 стандартных каналах с частотой дискретизации 1000 Гц. Использовали 64-канальный шлем с Ag/AgCl электродами, расположенными в соответствии с международной системой 10–10 (QuikCap; Neurosoft, El Paso, TX, USA). Для референтного отведения был использован электрод, закрепленный на переносице, для заземления — лобный электрод. Сопротивление на активных электродах не превышало 10 кОм. Был проведен полуавтоматический анализ сегментов ЭЭГ в состоянии покоя с закрытыми глазами, с удалением артефактов, таких как глазодвигательная, мышечная и другая активность. С использованием преобразования Фурье на 30 безартефактных эпохах ЭЭГ длительностью 2000 мс был произведен расчет показателей суммарной мощности биопотенциалов в тета (4–8 Гц) и альфа (8–13 Гц) частотных диапазонах ЭЭГ. Полученные показатели были подвергнуты десятичному логарифмированию для нормализации их распределения (Тарасова и др. 2020а).

Мультизадачный тренинг (одномоментное выполнение постуральной и когнитивной задачи)

Мультизадачный тренинг (МТ) пациентов начинался на третьи–четвертые сутки после КШ и продолжался до их выписки из стационара в течение пяти–семи дней. Тренировочная

Табл. 1. Исходная клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с когнитивным тренингом, n = 51		Пациенты группы сравнения, n = 53		p-value
	С СКР, n = 25	Без СКР, n = 26	С СКР, n = 35	Без СКР, n = 18	
Возраст, лет, Me [Q 25; Q75]	65 [60,0; 70,0]	63 [61,0; 66,0]	63 [60,0; 67,0]	57 [52,0; 64,0]	0,06
MoCA, баллы, Me [Q 25; Q75]	24 [24,0; 26,0]	28 [27,0; 28,5]	24 [23,0; 26,0]	28 [27,0; 29,0]	≥ 0,001
BDI-II, баллы Me [Q 25; Q75]	4,9 [2,0; 6,0]	2,2 [1,0; 3,0]	2,6 [0,0; 3,0]	2,7 [1,0; 4,0]	0,02
Образование, лет, Me [Q 25; Q75]	12,5 [11,0; 14,0]	12,7 [10,5; 15,5]	12,1 [11,0; 14,0]	13,0 [12,0; 15,0]	0,54
ФК стенокардии, n (%)					0,41
0-I	3 (14,0)	0 (0,0)	7 (20,5)	3 (19,0)	
II	16 (77,0)	20 (91,0)	20 (69,0)	10 (62,0)	
III-IV	2 (9,0)	2 (9,0)	7 (20,5)	3 (19,0)	
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	9 (37,5)	9 (41,0)	24 (69,0)	10 (55,0)	0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (96)	23 (88)	35 (100)	15 (83)	0,62
ХСН (ФК по NYHA), n (%)					0,11
I	2 (9,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	
II	17 (77,0)	24 (100,0)	30 (86,0)	18 (100,0)	
III-IV	3 (14,0)	0 (0,0)	4 (11,0)	0 (0,0)	
Наличие СД 2 типа, n (%)	8 (36,0)	6 (25,0)	17 (49,0)	7 (39,0)	0,44
Стенозы ВСА < 50%, n (%)	15 (68,0)	7 (29,0)	12 (34,0)	4 (22,0)	0,01
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q 25; Q75]	59,4 [51,0; 68,0]	64,2 [61,5; 67,5]	59,4 [55,0; 65,0]	60,4 [50,0; 67,0]	0,24

Примечание: MoCA — Монреальская шкала когнитивной оценки; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СД — сахарный диабет; ВСА — внутренняя сонная артерия.

Table 1. Baseline clinical and anamnestic characteristics of patients

Variable	Patients with cognitive training, n = 51		Patients in the control group, n = 53		p-value
	With VCD, n = 25	Without VCD, n = 26	With VCD, n = 35	Without VCD, n = 18	
Age, years, Me [Q 25; Q75]	65 [60.0; 70.0]	63 [61.0; 66.0]	63 [60.0; 67.0]	57 [52.0; 64.0]	0.06
MoCA, scores, Me [Q 25; Q75]	24 [24.0; 26.0]	28 [27.0; 28.5]	24 [23.0; 26.0]	28 [27.0; 29.0]	≥0.001
BDI-II, scores Me [Q 25; Q75]	4.9 [2.0; 6.0]	2.2 [1.0; 3.0]	2.6 [0.0; 3.0]	2.7 [1.0; 4.0]	0.02
Education, years, Me [Q 25; Q75]	12.5 [11.0; 14.0]	12.7 [10.5; 15.5]	12.1 [11.0; 14.0]	13.0 [12.0; 15.0]	0.54
Angina FC, n (%)					0.41
0-I	3 (14.0)	0 (0.0)	7 (20.5)	3 (19.0)	
II	16 (77.0)	20 (91.0)	20 (69.0)	10 (62.0)	
III-IV	2 (9.0)	2 (9.0)	7 (20.5)	3 (19.0)	
Post MI cardiosclerosis, n (%)	9 (37.5)	9 (41.0)	24 (69.0)	10 (55.0)	0.05
Arterial hypertension, n (%)	24 (96)	23 (88)	35 (100)	15 (83)	0.62
NYHA HF FC, n (%)					0.11
I	2 (9.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	
II	17 (77.0)	24 (100.0)	30 (86.0)	18 (100.0)	
III-IV	3 (14.0)	0 (0.0)	4 (11.0)	0 (0.0)	
Type 2 DM, n (%)	8 (36.0)	6 (25.0)	17 (49.0)	7 (39.0)	0.44
ICA stenosis < 50%, n (%)	15 (68.0)	7 (29.0)	12 (34.0)	4 (22.0)	0.01
Left ventricular ejection fraction, %, Me [Q 25; Q75]	59.4 [51.0; 68.0]	64.2 [61.5; 67.5]	59.4 [55.0; 65.0]	60.4 [50.0; 67.0]	0.24

Note: MoCA — Montreal Cognitive Assessment; FC — functional class; HF — heart failure; NYHA — New-York Heart Association; DM — diabetes mellitus; ICA — internal carotid artery.

сессия проводилась утром один раз в день, в специально оборудованном помещении, согласно оригинальному протоколу (Tarasova et al. 2023). В качестве моторной подзадачи использовали поддержание устойчивой позы на стабиллоплатформе, а когнитивные подзадачи включали в себя обратный счет, вербальную беглость и задачу открытого типа «Необычное использование предмета». В течение одной сессии тренинга пациенты стояли на стабиллоплатформе, поддерживая положение центра давления (ЦД) в одной и той же точке с помощью визуальной обратной связи. На экране монитора ЦД испытуемого был представлен в виде маркера, который должен был быть совмещен с целью, расположенной в центре монитора. Одновременно с выполнением задачи на поддержание постурального баланса последовательно выполнялось одно из трех когнитивных заданий. Задача на устный арифметический счет включала последовательное вычитание 7 из 100. В задаче на вербальную беглость главной целью было произнести как можно больше слов, начинающихся в заданное время (60 с). Для дивергентной задачи участников просили придумать необычные способы использования обычных предметов (например, кирпичей, ножей и газет). Каждое из когнитивных заданий выполнялось последовательно с периодами отдыха и выхода из балансировочной платформы. Продолжительность тренинга увеличивалась постепенно, начиная с 5–7-ми минут в первые дни, и достигала 20-ти минут к концу проведения курса тренинга. По завершении курса пациентов опрашивали в отношении удобства и переносимости тренинга, а также заинтересованности.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программный пакет Statistica 10.0 (StatSoft, USA, SN: BXXR210F562022FA-A). По критерию Шапиро — Уилкса была проведена оценка нормальности распределения клинико-анамнестических показателей, большинство из них имели ненормальное распределение и были представлены как медиана с IQR [25; 75] или числом наблюдений (n, %). Для последующего анализа показателей были использованы непараметрические критерии. Качественные показатели в двух независимых группах анализировали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Выявление различий между независимыми переменными проводили с помощью критерия Фридмана и Крускала — Уоллеса. Для анализа показателей суммарной мощности

биопотенциалов ЭЭГ проводили дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Гринхауза — Гейсера. Статистическая значимость различий была $\leq 0,05$.

Результаты исследования

Отдельно для суммарных показателей мощности биопотенциалов тета- и альфа-ритмов ЭЭГ были проведены ANOVA с повторными измерениями с включением в анализ следующих факторов: ГРУППА (два уровня: МТ и сравнения), СКР (два уровня: СКР/без СКР) и ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (два уровня: до и после операции).

В тета-диапазоне была обнаружена статистическая значимость взаимодействия факторов ГРУППА x СКР x ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ($F_{1,100} = 4,35$, $p = 0,039$, $\eta = 0,04$). Установлено, что перед КШ показатели тета-активности были сопоставимы у пациентов всех сравниваемых групп. При сравнении пациентов с наличием СКР, прошедших тренинг и без тренинга, различия в послеоперационной динамике показателей мощности биопотенциалов тета-ритма отсутствовали, у обеих групп наблюдалось возрастание тета-активности на 11–12-й день после КШ. Тогда как в группе без СКР только у пациентов, не прошедших тренинг, отмечен такой же эффект, у пациентов с МТ увеличение тета-активности отсутствовало ($p = 0,014$) (рис. 1).

Также выявлено, что на 11–12-й день КШ в группе МТ у пациентов с СКР наблюдались более высокие значения мощности тета-ритма по сравнению с пациентами без СКР ($p = 0,01$).

Для показателей альфа-активности была обнаружена статистическая значимость взаимодействия факторов ГРУППА x СКР ($F_{1,100} = 5,21$, $p = 0,025$, $\eta = 0,05$). Независимо от времени исследования, показатели мощности биопотенциалов альфа-ритма у пациентов с СКР, прошедших МТ, были выше, чем у пациентов с СКР в группе сравнения ($p = 0,009$) (рис. 2).

Установлено также, что в группе сравнения у пациентов с СКР альфа-активность была ниже, чем у лиц без СКР, независимо от времени исследования ($p = 0,034$).

Также значимым было взаимодействие факторов ГРУППА x ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ($F_{1,100} = 4,58$, $p = 0,034$, $\eta = 0,045$). Независимо от наличия СКР, у пациентов группы сравнения возросла мощность биопотенциалов альфа-ритма после КШ относительно предоперационных показателей ($p = 0,04$), тогда как в группе МТ такого эффекта не наблюдалось.

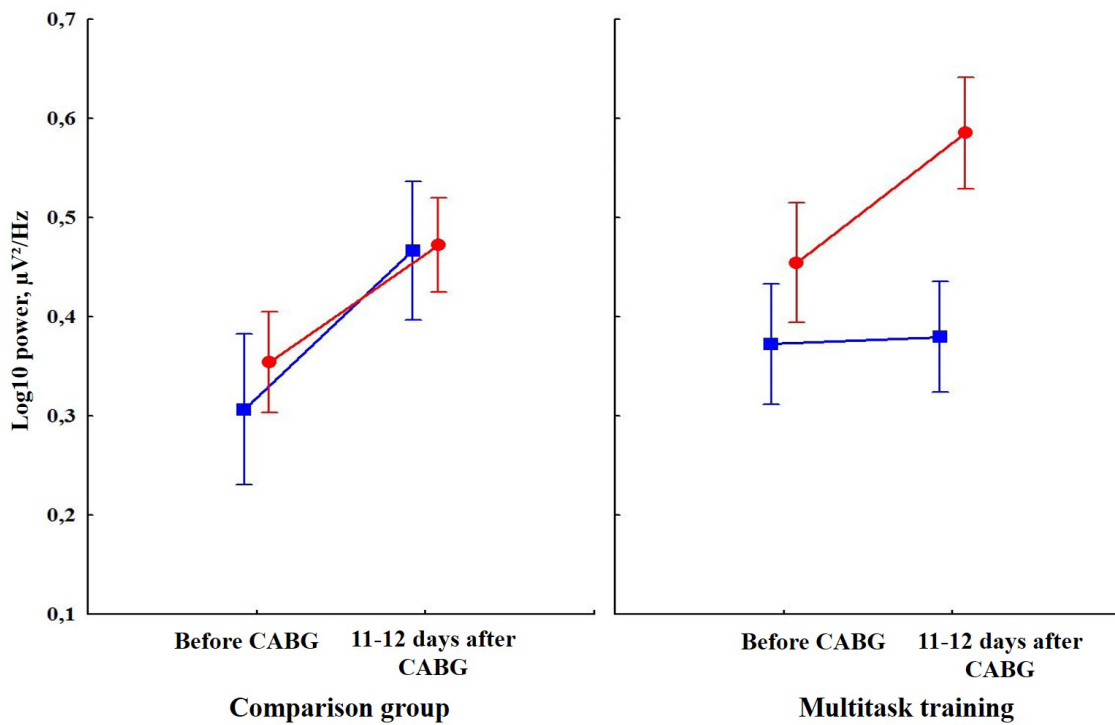


Рис. 1. Изменения тета-активности у пациентов после коронарного шунтирования с наличием и отсутствием сосудистого когнитивного расстройства в группах мультизадачного тренинга и сравнения. Синяя линия — пациенты без СКР; красная линия — пациенты с СКР

Fig. 1. Changes in theta activity in patients following coronary surgery, with and without vascular cognitive disorder (VCD), and with and without multitasking training. The blue line represents patients without VCD; the red line represents patients with VCD

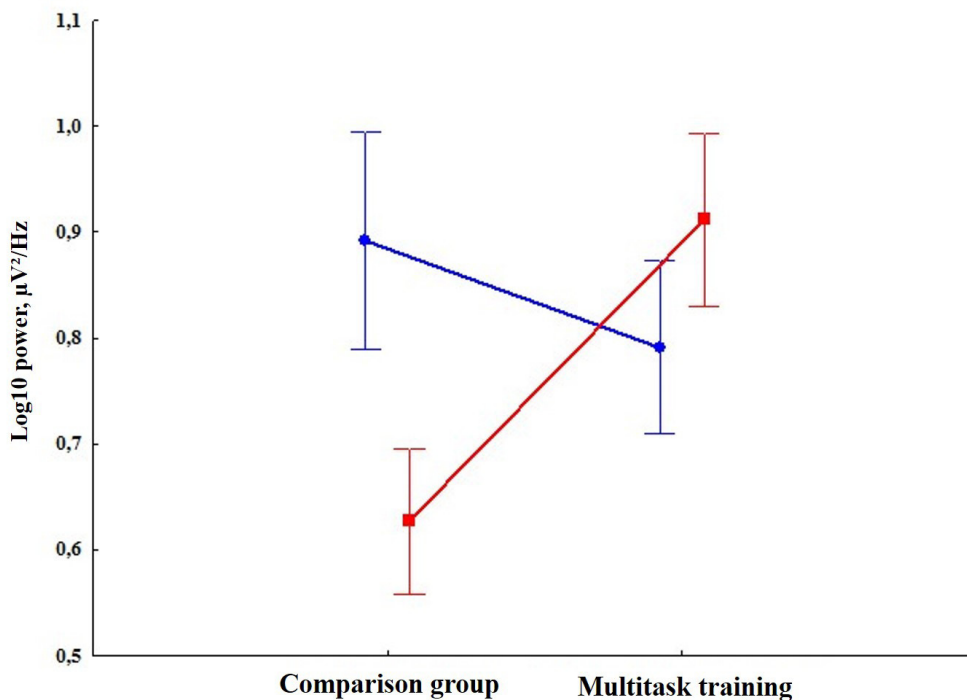


Рис. 2. Альфа-активность у пациентов с наличием и отсутствием сосудистого когнитивного расстройства в группах мультизадачного тренинга и сравнения. Синяя линия — пациенты без СКР; красная линия — пациенты с СКР

Fig. 2. Changes in alpha activity in patients with and without vascular cognitive disorder (VCD), with and without multitasking training. The blue line represents patients without VCD; the red line represents patients with VCD

Обсуждение полученных результатов

Согласно полученным результатам, у пациентов группы тренинга с наличием СКР, так же, как и в группе сравнения, выявлено увеличение тета-активности на 11–12-е сутки КШ по сравнению с предоперационными показателями. У пациентов с СКР, прошедших МТ, наблюдались более высокие значения мощности тета1-ритма на 11–12-й день после КШ по сравнению с пациентами без СКР. Таким образом, наличие СКР негативно повлияло на нейрофизиологические показатели пациентов, прошедших когнитивную реабилитацию после коронарного шунтирования, что может требовать особого внимания при разработке персонифицированных подходов к когнитивной реабилитации.

Функциональное значение мощности ритмов ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования состоит в отражении базовой активности нейронных сетей и позволяет раскрыть механизмы синхронизации / десинхронизации таламокортикальной системы, а также восходящей-нисходящей системы регуляции информационных процессов (Babiloni et al. 2020). При нормальном когнитивном старении для ЭЭГ в состоянии покоя характерна выраженная альфа-активность на частотах (8–12 Гц) в задних областях коры и низкий уровень пространственно распределенных дельта- (<4 Гц) и тета-ритмов (4–7 Гц) (Тарасова и др. 2020а; Babiloni et al. 2020; Park et al. 2024).

Реорганизация активности коры при патологическом старении и когнитивных нарушениях ассоциирована с увеличением мощности биопотенциалов тета-ритма ЭЭГ в состоянии покоя (Babiloni et al. 2020; Sheorajpanday et al. 2013; Torres-Simón et al. 2022). Высказана гипотеза, что это отражает повреждение подкорковых и таламокортикальных нейронных сетей (Babiloni et al. 2020). Увеличение тета-активности в состоянии покоя связано с церебральной ишемией различного генеза (Babiloni et al. 2020; Tarasova et al. 2023). Ранее также было показано, что у пациентов в подостром периоде ишемического инсульта более высокий уровень альфа-активности ассоциирован с благоприятным течением заболевания, в отличие от более высокого уровня дельта- и тета-активности, который был связан с негативными клиническими исходами, при этом полученные различия не были связаны с возрастом пациентов (Rollnik et al. 2019). В работе Заппасоди и коллег показано, что у пациентов с острым односторонним инсультом, у которых наблюдается увеличение низкочастотной активности и снижение асим-

метрии полушарий, выше вероятность худших функциональных результатов (Zappasodi et al. 2019).

Церебральная гипоперфузия является значимым фактором риска послеоперационного повреждения головного мозга, при этом снижение сердечного выброса и системного артериального давления может усугублять гипоперфузию мозга и гипоксию тканей (Ивкин и др. 2021). Колебания церебральной перфузии во время кардиохирургических операций могут снижаться до уровней, недостаточных для поддержания ауторегуляции головного мозга (Kasputytė et al. 2023). Предполагается также, что нарушение регуляции мозгового кровотока и/или усиление таких метаболических изменений, как накопление токсичных белков, увеличение выработки провоспалительных молекул и цитокинов, а также и повышение эксайтотоксичности приводит к нарушению нейрональной проводимости и ухудшению взаимодействий между корой и подкорковыми структурами (Torres-Simón et al. 2022). Следствием этих процессов являются изменения в частотно-пространственных характеристиках активности мозга, в частности, таких как доминирование низкочастотных ритмов в ЭЭГ покоя (Тарасова и др. 2020b; Tarasova et al. 2024).

Изменения альфа-активности, полученные в настоящей работе, характеризовались большими значениями мощности биопотенциалов у пациентов с СКР в группе, проходившей тренинг, по сравнению с пациентами без тренинга, и этот эффект не зависел от времени обследования (до или после операции). Данные литературы, сообщающие о связи альфа-активности ЭЭГ покоя при закрытых глазах с когнитивными нарушениями, неоднозначны. В работах Бабилони и коллег доминирует мнение, что нейродегенеративные процессы связаны с уменьшением мощности и амплитуды альфа-ритма (Babiloni et al. 2020; 2021). Другие авторы приводят доказательства того, что «гиперсинхронизация» или увеличение фоновой альфа-активности, наряду с увеличением тета- и дельта-активности может являться компенсаторным механизмом или быть вызвана возможной потерей ингибиторных нейронов у пациентов с когнитивным дефицитом (Iliadou et al. 2021; Moretti et al. 2015).

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты могут быть использованы в качестве доказательной базы эффективности когнитивной реабилитации в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Понимая нейронные механизмы,

лежащие в основе эффектов многозадачного тренинга, дальнейшие исследования могут быть сосредоточены на оптимизации программ когнитивной реабилитации.

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 проводили в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово), протокол № 10 от 10.12.2020 г.

Ethics Approval

All studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics outlined in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. The study was also approved by the local bioethical committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia), protocol No. 10, dated 10 December 2020.

Вклад авторов

- а. Тарасова Ирина Валерьевна — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание и редактирование статьи;
- б. Куприянова Дарья Сергеевна — написание статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка;
- в. Кухарева Ирина Николаевна — сбор и обработка материала;
- г. Соснина Анастасия Сергеевна — сбор и обработка материала;
- д. Трубникова Ольга Александровна — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии публикации;
- е. Барбараш Ольга Леонидовна — критический анализ интеллектуального содержимого, утверждение окончательной версии публикации.

Author Contributions

- a. Irina V. Tarasova — the study concept and design, statistical processing, article writing and editing;
- b. Dariya S. Kupriyanova — article writing, data collection and processing, statistical processing;
- c. Irina N. Kukhareva — data collection and processing;
- d. Anastasia S. Sosnina — data collection and processing;
- e. Olga A. Trubnikova — the study concept and design, approval of the final version of the manuscript;
- f. Olga L. Barbarash — critical analysis of intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Литература

- Ивкин, А. А., Григорьев, Е. В., Шукевич, Д. Л. (2021) Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, т. 14, № 2, с. 168–174. <https://doi.org/10.17116/kardio202114021168>
- Катунина, Е. А. (2015) Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, т. 7, № 3, с. 62–69. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-62-69>
- Локшина, А. Б., Гришина, Д. А., Захаров, В. В. (2023) Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, т. 15, № 2, с. 106–113. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-106-113>
- Парфенов, В. А. (2017) Сосудистые когнитивные нарушения. В кн.: *Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства*. М.: ИМА-ПРЕСС, с. 23–26.
- Тарасова, И. В., Тарасов, Р. С., Трубникова, О. А. и др. (2020а) Изменения электрической активности головного мозга у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла через один год после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, т. 9, № 1, с. 6–14. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-1-6-14>
- Тарасова, И. В., Трубникова, О. А., Разумникова, О. М. (2020б) Пластичность функциональных систем мозга как компенсаторный ресурс при нормальном и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом. *Атеросклероз*, т. 16, № 1, с. 59–67. <https://doi.org/10.15372/ATER20200108>

- Трубникова, О. А., Тарасова, И. В., Барбараш, О. Л. (2020) Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина*, т. 5, № 2, с. 101–111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111>
- Трубникова, О. А., Тарасова, И. В., Кухарева, И. Н. и др. (2022) Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, т. 21, № 8, статья 3320. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3320>
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L. et al. (2020) What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, vol. 85, pp. 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Babiloni, C., Ferri, R., Noce, G. et al. (2021) Resting state alpha electroencephalographic rhythms are differently related to aging in cognitively unimpaired seniors and patients with Alzheimer's Disease and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 82, no. 3, pp. 1085–1114. <https://doi.org/10.3233/JAD-201271>
- Brain, J., Greene, L., Tang, E. Y. H. et al. (2023) Cardiovascular disease, associated risk factors, and risk of dementia: An umbrella review of meta-analyses. *Frontiers in Epidemiology*, vol. 3, article 1095236. <https://doi.org/10.3389/fevid.2023.1095236>
- Chang Wong, E., Chang Chui, H. (2022) Vascular cognitive impairment and dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 28, no. 3, pp. 750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>
- Estarellas, M., Huntley, J., Bor, D. (2024) Neural markers of reduced arousal and consciousness in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 39, no. 6, article e6112. <https://doi.org/10.1002/gps.6112>
- Fernández, A., Noce, G., Del Percio, C. et al. (2022) Resting state electroencephalographic rhythms are affected by immediately preceding memory demands in cognitively unimpaired elderly and patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 14, article 907130. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.907130>
- Hachinski, V. (1994) Vascular dementia: A radical redefinition. *Dementia*, vol. 5, no. 3-4, pp. 130–132. <https://doi.org/10.1159/000106709>
- Hamilton, C. A., Schumacher, J., Matthews, F. et al. (2021) Slowing on quantitative EEG is associated with transition to dementia in mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, vol. 33, no. 12, pp. 1321–1325. <https://doi.org/10.1017/S1041610221001083>
- Iliadou, P., Paliokas, I., Zygouris, S. et al. (2021) A comparison of traditional and serious game-based digital markers of cognition in older adults with mild cognitive impairment and healthy controls. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 79, no. 4, pp. 1747–1759. <https://doi.org/10.3233/JAD-201300>
- Jafari, Z., Kolb, B. E., Mohajerani, M. H. (2020) Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, vol. 194, article 101878. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878>
- Kasputytė, G., Bukauskienė, R., Širvinskas, E. et al. (2023) The effect of relative cerebral hyperperfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass to delayed neurocognitive recovery. *Perfusion*, vol. 38, no. 8, pp. 1688–1696. <https://doi.org/10.1177/02676591221129737>
- Moretti, D. V. (2015) Theta and alpha EEG frequency interplay in subjects with mild cognitive impairment: Evidence from EEG, MRI, and SPECT brain modifications. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 7, article 31. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00031>
- Musaeus, C. S., Engedal, K., Høgh, P. et al. (2018) EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 64, no. 4, pp. 1359–1371. <https://doi.org/10.3233/JAD-180300>
- Park, J., Ho, R. L. M., Wang, W.-E. et al. (2024) The effect of age on alpha rhythms in the human brain derived from source localized resting-state electroencephalography. *NeuroImage*, vol. 292, article 120614. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120614>
- Prieto Del Val, L., Cantero, J. L., Atienza, M. (2016) Atrophy of amygdala and abnormal memory-related alpha oscillations over posterior cingulate predict conversion to Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, vol. 6, article 31859. <https://doi.org/10.1038/srep31859>
- Rollnik, J. D. (2019) Clinical neurophysiology of neurologic rehabilitation. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 161, pp. 187–194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00048-5>
- Sheorajpanday, R. V. A., Marien, P., Weeren, A. J. T. M. et al. (2013) EEG in silent small vessel disease: SLORETA mapping reveals cortical sources of vascular cognitive impairment no dementia in the default mode network. *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 30, no. 2, pp. 178–187. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182767d15>
- Steinberg, N., Parisi, J. M., Feger, D. M. et al. (2023) Rural-urban differences in cognition: Findings from the advanced cognitive training for independent and vital elderly trial. *Journal of Aging and Health*, vol. 35, no. 9, suppl., pp. 107S–118S. <https://doi.org/10.1177/08982643221102718>
- Tarasova, I. V., Kухарева, I. N., Kupriyanova, D. S. et al. (2024) Electrical activity changes and neurovascular unit markers in the brains of patients after cardiac surgery: Effects of multi-task cognitive training. *Biomedicines*, vol. 12, no. 4, article 756. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040756>

- Tarasova, I. V., Trubnikova, O. A., Barbarash, O. L. (2018) EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 46, no. 5-6, pp. 275–284. <https://doi.org/10.1159/000493787>
- Tarasova, I. V., Trubnikova, O. A., Kukhareva, I. N. et al. (2023) A comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. *Biomedicines*, vol. 11, no. 10, article 2823. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102823>
- Torres-Simón, L., Doval, S., Nebreda, A. et al. (2022) Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. *NeuroImage. Clinical*, vol. 35, article 103040. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103040>
- Wang, Y., Zhang, H., Liu, L. et al. (2023) Cognitive function and cardiovascular health in the elderly: Network analysis based on hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and coronary heart disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, article 1229559. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1229559>
- Zappasodi, F., Pasqualetti, P., Rossini, P. M., Tecchio, F. (2019) Acute phase neuronal activity for the prognosis of stroke recovery. *Neural Plasticity*, vol. 2019, article 1971875. <https://doi.org/10.1155/2019/1971875>
- Zhao, Q., Wan, H., Pan, H., Xu, Y. (2024) Postoperative cognitive dysfunction — current research progress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 18, article 1328790. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1328790>

References

- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L. et al. (2020) What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, vol. 85, pp. 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008> (In English)
- Babiloni, C., Ferri, R., Noce, G. et al. (2021) Resting state alpha electroencephalographic rhythms are differently related to aging in cognitively unimpaired seniors and patients with Alzheimer's Disease and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 82, no. 3, pp. 1085–1114. <https://doi.org/10.3233/JAD-201271> (In English)
- Brain, J., Greene, L., Tang, E. Y. H. et al. (2023) Cardiovascular disease, associated risk factors, and risk of dementia: An umbrella review of meta-analyses. *Frontiers in Epidemiology*, vol. 3, article 1095236. <https://doi.org/10.3389/fepid.2023.1095236> (In English)
- Chang Wong, E., Chang Chui, H. (2022) Vascular cognitive impairment and dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 28, no. 3, pp. 750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124> (In English)
- Estarellas, M., Huntley, J., Bor, D. (2024) Neural markers of reduced arousal and consciousness in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 39, no. 6, article e6112. <https://doi.org/10.1002/gps.6112> (In English)
- Fernández, A., Noce, G., Del Percio, C. et al. (2022) Resting state electroencephalographic rhythms are affected by immediately preceding memory demands in cognitively unimpaired elderly and patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 14, article 907130. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.907130> (In English)
- Hachinski, V. (1994) Vascular dementia: A radical redefinition. *Dementia*, vol. 5, no. 3-4, pp. 130–132. <https://doi.org/10.1159/000106709> (In English)
- Hamilton, C. A., Schumacher, J., Matthews, F. et al. (2021) Slowing on quantitative EEG is associated with transition to dementia in mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, vol. 33, no. 12, pp. 1321–1325. <https://doi.org/10.1017/S1041610221001083> (In English)
- Iliadou, P., Paliokas, I., Zygouris, S. et al. (2021) A comparison of traditional and serious game-based digital markers of cognition in older adults with mild cognitive impairment and healthy controls. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 79, no. 4, pp. 1747–1759. <https://doi.org/10.3233/JAD-201300> (In English)
- Ivkin, A. A., Grigoriyev, E. V., Shukevich, D. L. (2021) Rol' iskusstvennogo krovoobrashcheniya v razvitii posleoperatsionnoj kognitivnoj disfunktsii [Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya — Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, vol. 14, no. 2, pp. 168–174. <https://doi.org/10.17116/kardio202114021168> (In Russian)
- Jafari, Z., Kolb, B. E., Mohajerani, M. H. (2020) Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, vol. 194, article 101878. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878> (In English)
- Kasputytė, G., Bukauskienė, R., Širvinskas, E. et al. (2023) The effect of relative cerebral hyperperfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass to delayed neurocognitive recovery. *Perfusion*, vol. 38, no. 8, pp. 1688–1696. <https://doi.org/10.1177/02676591221129737> (In English)
- Katunina, E. A. (2015) Geterogenost' sosudistyx kognitivnykh narushenij i voprosy terapii [The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, vol. 7, no. 3, pp. 62–69. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-62-69> (In Russian)
- Lokshina, A. B., Grishina, D. A., Zakharov, V. V. (2023) Sosudistye kognitivnye narusheniya: voprosy diagnostiki i lecheniya [Vascular cognitive impairment: Issues of diagnosis and treatment]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, vol. 15, no. 2, pp. 106–113. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-106-113> (In Russian)

- Moretti, D. V. (2015) Theta and alpha EEG frequency interplay in subjects with mild cognitive impairment: Evidence from EEG, MRI, and SPECT brain modifications. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 7, article 31. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00031> (In English)
- Musaeus, C. S., Engedal, K., Høgh, P. et al. (2018) EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 64, no. 4, pp. 1359–1371. <https://doi.org/10.3233/JAD-180300> (In English)
- Parfenov, V. A. (2017) Sosudistye kognitivnye narusheniya [Vascular cognitive impairment]. In: *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstrojstva [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]*. Moscow: IMA-PRESS Publ., pp. 23–26. (In Russian)
- Park, J., Ho, R. L. M., Wang, W.-E. et al. (2024) The effect of age on alpha rhythms in the human brain derived from source localized resting-state electroencephalography. *NeuroImage*, vol. 292, article 120614. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120614> (In English)
- Prieto Del Val, L., Cantero, J. L., Atienza, M. (2016) Atrophy of amygdala and abnormal memory-related alpha oscillations over posterior cingulate predict conversion to Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, vol. 6, article 31859. <https://doi.org/10.1038/srep31859> (In English)
- Rollnik, J. D. (2019) Clinical neurophysiology of neurologic rehabilitation. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 161, pp. 187–194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00048-5> (In English)
- Sheerajpanday, R. V. A., Marien, P., Weeren, A. J. T. M. et al. (2013) EEG in silent small vessel disease: SLORETA mapping reveals cortical sources of vascular cognitive impairment no dementia in the default mode network. *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 30, no. 2, pp. 178–187. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182767d15> (In English)
- Steinberg, N., Parisi, J. M., Feger, D. M. et al. (2023) Rural-urban differences in cognition: Findings from the advanced cognitive training for independent and vital elderly trial. *Journal of Aging and Health*, vol. 35, no. 9, suppl., pp. 107S–118S. <https://doi.org/10.1177/08982643221102718> (In English)
- Tarasova, I. V., Kukhareva, I. N., Kupriyanova, D. S. et al. (2024) Electrical activity changes and neurovascular unit markers in the brains of patients after cardiac surgery: Effects of multi-task cognitive training. *Biomedicines*, vol. 12, no. 4, article 756. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040756> (In English)
- Tarasova, I. V., Tarasov, R. S., Trubnikova, O. A. et al. (2020a) Izmeneniya elektricheskoy aktivnosti golovnogo mozga u patsientov s razlichnoj tyazhest'yu porazheniya koronarnogo rusla cherez odin god posle koronarnogo shuntirovaniya [The changes of brain electric activity in patients with different severity of coronary atherosclerosis one-year after coronary artery bypass grafting]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij — Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, vol. 9, no. 1, pp. 6–14. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-1-6-14> (In Russian)
- Tarasova, I. V., Trubnikova, O. A., Razumnikova, O. M. (2020b) Plastichnost' funktsional'nykh sistem mozga kak kompensatornyj resurs pri normal'nom i patologicheskom starenii, assotsiirovannom s aterosklerozom [Plasticity of brain functional systems as a compensator resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis]. *Ateroskleroz*, vol. 16, no. 1, pp. 59–67. <https://doi.org/10.15372/ATER20200108> (In Russian)
- Tarasova, I. V., Trubnikova, O. A., Barbarash, O. L. (2018) EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 46, no. 5-6, pp. 275–284. <https://doi.org/10.1159/000493787> (In English)
- Tarasova, I. V., Trubnikova, O. A., Kukhareva, I. N. et al. (2023) A comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. *Biomedicines*, vol. 11, no. 10, article 2823. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102823> (In English)
- Torres-Simón, L., Doval, S., Nebreda, A. et al. (2022) Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. *NeuroImage. Clinical*, vol. 35, article 103040. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103040> (In English)
- Trubnikova, O. A., Tarasova, I. V., Barbarash, O. L. (2020) Nejrofiziologicheskie mekhanizmy i perspektivy ispol'zovaniya dvojnykh zadach v vosstanovlenii kognitivnykh funktsij u kardiokhirurgicheskikh patsientov [Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina — Fundamental and Clinical Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 101–111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111> (In Russian)
- Trubnikova, O. A., Tarasova, I. V., Kukhareva, I. N. et al. (2022) Effektivnost' komp'yuterizirovannykh kognitivnykh treningov metodom dvojnykh zadach v profilaktike posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsij pri koronarnom shuntirovanii [Effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in coronary bypass surgery]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika — Cardiovascular Therapy and Prevention*, vol. 21, no. 8, article 3320. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3320> (In Russian)
- Wang, Y., Zhang, H., Liu, L. et al. (2023) Cognitive function and cardiovascular health in the elderly: Network analysis based on hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and coronary heart disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, article 1229559. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1229559> (In English)
- Zappasodi, F., Pasqualetti, P., Rossini, P. M., Tecchio, F. (2019) Acute phase neuronal activity for the prognosis of stroke recovery. *Neural Plasticity*, vol. 2019, article 1971875. <https://doi.org/10.1155/2019/1971875> (In English)
- Zhao, Q., Wan, H., Pan, H., Xu, Y. (2024) Postoperative cognitive dysfunction — current research progress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 18, article 1328790. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1328790> (In English)



УДК 616.28-009-072.7

EDN KNSGET

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-357-364>

Восстановление потенциала действия на первом слуховом нейроне слабым магнитным полем при тугоухости

Б. Ф. Щёголев^{✉1}, С. В. Сурма¹, И. И. Попова², Д. С. Клячко³

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

² Городской гериатрический медико-социальный центр,
190103, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 148

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава РФ,
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Сведения об авторах

Борис Федорович Щёголев, SPIN-код: [1239-3324](https://orcid.org/1239-3324), Scopus AuthorID: [6701534523](https://orcid.org/6701534523), ResearcherID: [J-6953-2018](https://orcid.org/J-6953-2018), ORCID: [0000-0001-5500-2837](https://orcid.org/0000-0001-5500-2837), e-mail: shcheg@mail.ru

Сергей Викторович Сурма, SPIN-код: [7059-0259](https://orcid.org/7059-0259), Scopus AuthorID: [36054909800](https://orcid.org/36054909800), ResearcherID: [AAC-8805-2022](https://orcid.org/AAC-8805-2022), ORCID: [0000-0003-4505-0995](https://orcid.org/0000-0003-4505-0995), e-mail: svs-infran@yandex.ru

Ирина Ивановна Попова, e-mail: surdolog_popova@mail.ru

Дмитрий Семенович Клячко, SPIN-код: [3639-0998](https://orcid.org/3639-0998), Scopus AuthorID: [57191095112](https://orcid.org/57191095112), ResearcherID: [B-8460-2016](https://orcid.org/B-8460-2016), ORCID: [0000-0001-5841-8053](https://orcid.org/0000-0001-5841-8053), e-mail: rip.tor@yandex.ru

Для цитирования: Щёголев, Б. Ф., Сурма, С. В., Попова, И. И., Клячко, Д. С. (2024) Восстановление потенциала действия на первом слуховом нейроне слабым магнитным полем при тугоухости. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 357–364. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-357-364> EDN KNSGET

Получена 6 октября 2024; прошла рецензирование 8 ноября 2024; принята 11 ноября 2024.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4 и № 1021062411645-5-3.1.8).

Права: © Б. Ф. Щёголев, С. В. Сурма, И. И. Попова, Д. С. Клячко (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Нейросенсорная тугоухость может быть вызвана не только классическими поражениями звуковоспринимающего аппарата или центральных отделов слухового анализатора, но и проблемами на клеточном уровне в нейронах, в частности, первом слуховом нейроне. Такой проблемой может быть отсутствие или недостаточность величины потенциала действия (ПД) на нем. Разработана и создана аппаратура по неинвазивному применению слабого (менее 300 мкТл) переменного магнитного поля для воздействия на этот нейрон с целью активации потенциалзависимых Na⁺, K⁺ и Ca²⁺ ионных каналов. Последовательное открытие каналов приводит к деполяризации мембраны первого слухового нейрона, следствием чего является генерирование ПД на нем и восстановление его проводимости. Получен эффект улучшения слуха у испытуемых пациентов с нейрональной тугоухостью III и IV степени, использующих слуховые аппараты. Время воздействия переменного магнитного поля зависит от поставленного диагноза и возраста. Приведены и обсуждаются примеры улучшения слуха у взрослого пациента за один сеанс — 20 минут, улучшение составляло ~10 дБ, тогда как для детей 10-минутный сеанс давал улучшение ~20–40 дБ. Полученный после применения электромагнитной стимуляции новый порог чувствительности достаточно нестабилен и требует как дополнительных процедур, так и соответствующей акустической поддержки.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, потенциалзависимые ионные каналы, деполяризация мембраны, первый слуховой нейрон, потенциал действия, слабое переменное магнитное поле

Regeneration of first auditory neuron action potential by a weak magnetic field in patients with hearing loss

B. F. Shchegolev ¹, S. V. Surma¹, I. I. Popova², D. S. Klyachko³

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

² City Geriatric Medical and Social Center, 148 Fontanka River Emb., Saint Petersburg 190103, Russia

³ St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Bronnitskaya Str., Saint Petersburg 190013, Russia

Authors

Boris F. Shchegolev, SPIN: [1239-3324](#), Scopus AuthorID: [6701534523](#), ResearcherID: [J-6953-2018](#), ORCID: [0000-0001-5500-2837](#), e-mail: shcheg@mail.ru

Sergey V. Surma, SPIN: [7059-0259](#), Scopus AuthorID: [36054909800](#), ResearcherID: [AAC-8805-2022](#), ORCID: [0000-0003-4505-0995](#), e-mail: svs-infran@yandex.ru

Irina I. Popova, e-mail: surdolog_popova@mail.ru

Dmitry S. Klyachko, SPIN: [3639-0998](#), Scopus AuthorID: [57191095112](#), ResearcherID: [B-8460-2016](#), ORCID: [0000-0001-5841-8053](#), e-mail: rip.tor@yandex.ru

For citation: Shchegolev, B. F., Surma, S. V., Popova, I. I., Klyachko, D. S. (2024) Regeneration of first auditory neuron action potential by a weak magnetic field in patients with hearing loss. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 357–364. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-357-364> EDN KNSGET

Received 6 October 2024; reviewed 8 November 2024; accepted 11 November 2024.

Funding: The study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (No. 1021062411629-7-3.1.4, No. 1021062411645-5-3.1.8).

Copyright: © B. F. Shchegolev, S. V. Surma, I. I. Popova, D. S. Klyachko (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. Sensorineural hearing loss can result not only from damage to the auditory apparatus or central auditory pathways but also from cellular dysfunction at the neuronal level, particularly in the first auditory neuron. A key issue may involve the absence or inadequate generation of the action potential (AP) in this neuron. To address this, we have developed a device for the non-invasive application of a weak (less than 300 μ T) alternating magnetic field, designed to activate voltage-gated Na⁺, K⁺, and Ca²⁺ ion channels in the first auditory neuron. The sequential opening of these channels induces membrane depolarization, generating an AP and restoring neuronal conductivity. Improvement in hearing was observed in patients with neural hearing loss (degree III and IV) who use hearing aids. The exposure time to the alternating magnetic field varied depending on the diagnosis and the patient's age. This article reports a hearing improvement of approximately 10 dB in an adult patient following a single 20-minute session and a 20–40 dB improvement in children after a 10-minute session. However, the new sensitivity threshold achieved through electromagnetic stimulation remains unstable and requires further treatment sessions along with appropriate acoustic support.

Keywords: sensorineural hearing loss, voltage-gated ion channels, membrane depolarization, first auditory neuron, action potential, weak alternating magnetic field

Введение

Нейросенсорная тугоухость является достаточно широко распространенным заболеванием не только среди пациентов среднего и старшего возраста, но и среди детей. Подробное описание симптомов заболевания и способов его лечения, в том числе хирургических, изложено в медицинской литературе (Альтман, Таварткиладзе 2003; Преображенский 1978; Преображенский и др. 1955; Тишевской 2000). Причины возникновения нейросенсорной тугоухости далеко неоднозначны и могут возникать как на кохлеарном, так и на ретрокохлеарном

уровнях. Одной из наиболее важных причин возникновения этого заболевания является отсутствие генерации достаточного по величине потенциала действия (ПД) на первом слуховом нейроне и, как следствие, отсутствие передачи электрических импульсов на нем.

Генерация ПД напрямую связана с деполяризацией мембраны нервной клетки (Alberts et al. 2002). В свою очередь деполяризация этой мембраны осуществляется за счет срабатывания достаточного количества потенциалзависимых ионных Na⁺, K⁺ и Ca²⁺ каналов, каждый из которых представляет собой большую интегральную белковую структуру, расположенную в липидном

бислой мембраны нервной клетки. Строение Na^+ и K^+ каналов подробно описано в работах (Rosen 2003; Shen et al. 2007).

Вышеупомянутые ионные каналы распределены по мембране возбудимого нейрона далеко неравномерно (Мельников 2007). Ближе к началу аксона на соме расположены в основном Na^+ каналы, тогда как на самом теле сомы расположены преимущественно Ca^{2+} каналы. К соме примыкает дендритное дерево, в значительной мере покрытое как шипиками с синапсами, так и отдельными синапсами, которые расположены на самом дендритном стволе. Согласно опубликованным данным (Hoffman et al. 1997), потенциалзависимые ионные каналы присутствуют и на дендритах, которые за счет этих каналов тоже оказываются способными участвовать в генерации потенциала действия. В работе Женг с соавторами (Zheng et al. 2016) утверждается, что согласно полученным авторами экспериментальным данным возможно прямое воздействие переменного магнитного поля (МП) (без указания механизма) на белковые структуры Na^+ и K^+ каналов. Кроме того, отдельно упоминается важная роль молекул сиаловой кислоты, которые расположены на мембране возбудимого нейрона рядом с устьем потенциалзависимых каналов. При этом отмечается, что отрицательно заряженные фрагменты этих молекул могут отодвигаться/отворачиваться от устья канала под действием переменного МП, тем самым облегчая проход катионов к устью каналов.

Результаты наших совместных работ с Национальным медицинским исследовательским центром психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева по купированию периферического нейрогенного хронического болевого синдрома (Сурма и др. 2018) показали, что такие слабые переменные МП при неинвазивном применении характеризуются неповреждающим способом воздействия и, что особенно важно, адресной частотной направленностью.

Все это заставило нас обратиться к применению слабых переменных магнитных полей (с величиной индукции менее 300 мкТл) для воздействия на первый слуховой нейрон с целью генерации ПД. При применении таких МП необходимо иметь в виду, что рассматриваемые нейроны находятся под одновременным воздействием двух полей — практически статического МП Земли, присутствующего в месте проведения экспериментов, и подаваемого извне регулируемого слабого низкочастотного переменного МП. Теоретические основы этой проблемы подробно рассматриваются в фунда-

ментальной работе В. Н. Бинги, в которой предлагается и обосновывается спиновый механизм рецепции переменного магнитного поля (Бинги 1995) биологическими объектами: «биологическая реакция на действие переменного МП обусловлена поглощением энергии МП ядерным спином протона (ядро ^1H) и преобразованием ее в энергию орбитальных степеней свободы. Энергия МП сначала преобразуется в энергию спиновых степеней свободы, а затем уже в энергию орбитального движения электронной подсистемы за счет спин-орбитального взаимодействия».

Основываясь на этой работе, можно предложить следующую модель воздействия слабого переменного МП на потенциалзависимые ионные каналы. Подаваемое извне переменное магнитное поле способно напрямую воздействовать на ядерные спины протонов белковой структуры поры каналов, преобразуясь в энергию спиновых степеней свободы, которая, в свою очередь за счет спин-орбитального взаимодействия преобразуется в энергию орбитального движения электронной подсистемы белковой структуры Na^+ и K^+ ионных каналов. Такое преобразование энергии в том числе затрагивает и электронные подсистемы S4 спиральных фрагментов, отвечающие за открывание и активацию Na^+ и K^+ ионных каналов (Rosen 2003). В этих фрагментах перестройки электронных подсистем с необходимостью вызывают изменения структурного характера, вызывающие открытие части таких каналов для прохождения катионов внутрь нейрона.

На этом пути первыми открываются Na^+ каналы (Ahmed, Wieraszko 2015), вслед за ними открываются K^+ каналы. И только затем открываются Ca^{2+} каналы (Мельников 2007), что приводит к активному поступлению катионов Ca^{2+} в клетку. В результате такой последовательности событий происходит перераспределение зарядов на внутренней и внешней поверхностях мембраны нервной клетки и, как следствие, деполяризация самой мембраны. Дополнительно к этому, как отмечается в работе (Lacroix et al. 2013), эффект повышения внутриклеточной концентрации катионов Ca^{2+} увеличивает возбудимость самих командных нейронов.

Требуется некоторое время на открытие достаточного количества потенциалзависимых ионных каналов и деполяризацию мембраны. В работе (Ahmed, Wieraszko 2015), проведенной на седалищном нерве, отдельно обращается внимание на то, что регистрация возникновение потенциала действия на нем наблюдается

только через 15 минут после наложения переменного МП. Возникшая деполяризация мембраны возбудимой нервной клетки генерирует образование потенциала действия на этой клетке, так что она становится способной передавать нервные информационные импульсы (Гайнутдинова и др. 2010).

Таким образом, решение поставленной задачи о неинвазивном восстановлении ПД на первом слуховом нейроне, а, следовательно, и восстановлении его проводимости, состояло в расчете, разработке и конструировании лабораторного образца установки для создания слабого регулируемого по частоте и интенсивности переменного магнитного поля (с величиной индукции менее 300 мкТл) и его экспериментальном применении для генерации ПД на этом нейроне с целью исправления нейросенсорной тугоухости III и IV степени, вызванной недостаточностью величины ПД на нем.

Материалы и методы

Метод лечения нейросенсорной тугоухости, вызванной отсутствием или недостаточностью по величине ПД на первом слуховом нейроне, основан на формировании внешнего слабого (менее 300 мкТл) переменного магнитного поля с заданными параметрами и подаче его в область расположения этого нейрона. Слабые переменные магнитные поля в диапазоне низких частот обладают способностью проникать в биологические среды и оказывать воздействие на генерацию ПД на первом слуховом нейроне по механизму, описанному выше. Значимость состояния проводимости первого слухового нейрона у млекопитающих обусловлена подачей на него с наружных волосковых клеток рецепторного потенциала за счет активных колебаний клеточного тела.

Для формирования требуемого слабого переменного магнитного поля была создана экспериментальная установка для электромагнитной стимуляции слуха (ЭМС); блок-схема и общий вид приведены на рисунках 1 и 2. В установке использованы следующие компоненты: генератор сигналов JDS6600 (Китай), усилитель сигналов VX-2.60 (Китай) с блоком питания HW-12v-500W (Россия) и соленоид-индуктор, выполненный на основе катушки без сердечника, с намоткой медным проводом ПЭВ-2 диаметром 0,69 мм и сопротивлением 14 Ом. Измерения магнитного поля производили магнитометром Fluxmaster (StefanMayer-Instruments, Dinslaken, Germany).

Исследования проводили в медицинских учреждениях с разрешения локального Этического комитета и при наличии обязательного информированного согласия пациентов. Пациенты, имеющие диагноз нейросенсорной тугоухости III и IV степени, давшие согласие на участие в медицинских исследованиях, проходили проверку на величину ПД на первом слуховом нейроне с помощью процедуры КСВП (коротколатентные слуховые вызванные потенциалы), а также обязательную независимую проверку слуха стандартным методом тональной аудиометрии до и после процедуры электромагнитной стимуляции (ЭМС) слуха. Процедура ЭМС состояла в поднесении индуктора (без прикладывания) к уху и ручном варьировании частоты подаваемого МП до достижения у пациента отчетливо слышимого звукового сигнала, который воспринимается пациентом как естественный акустический при минимально возможной величине индукции МП (менее 300 мкТл). Сравнение результатов аудиометрии до и после применения МП позволяло судить как о текущем изменении слуховой чувствительности пациента, так и о тенденции ее изменения за несколько сеансов.

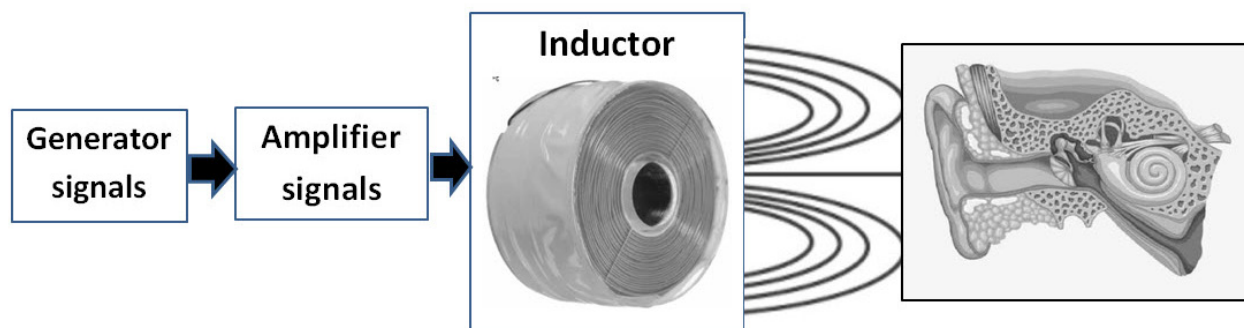


Рис. 1. Блок-схема экспериментальной установки для электромагнитной стимуляции слухового нейрона

Fig. 1. Block diagram of the experimental setup used for electromagnetic stimulation of the auditory neuron



Рис. 2. Фото экспериментальной установки для электромагнитной стимуляции слуха.
Фото Б. Ф. Щёголева, 2024

Fig. 2. Photograph of the experimental setup for electromagnetic hearing stimulation.
Photo by B. F. Shchegolev, 2024

Результаты и обсуждение

В результате воздействия слабого переменного магнитного поля на первый слуховой нейрон нами был обнаружен эффект значительного улучшения слуха у испытуемых пациентов с нейрональной тугоухостью III и IV степени и недостаточностью величины или отсутствием ПД на первом слуховом нейроне. Причем наиболее значимые улучшения слуха наблюдались у детей, по сравнению со взрослыми пациентами.

Приведем результаты воздействия процедуры ЭМС для двух наиболее характерных экспериментов, осуществленных на пациентах различного возраста. Пациент № 1, мужчина, 50 лет, нейросенсорная тугоухость IV степени, носит слуховой аппарат. Среднее увеличение чувствительности слуха за один сеанс длительностью 20 минут составляло порядка ~10 дБ. Пациент № 2, ребенок, 7 лет, нейросенсорная тугоухость IV степени, носит слуховой аппарат. Среднее увеличение чувствительности слуха за один сеанс длительностью 10 минут составляло порядка ~30 дБ. Аудиометрический контроль слуха до и после проведения процедуры ЭМС осуществлялся в области речевых частот

(500–4000 Гц) на сертифицированном оборудовании Санкт-Петербургского ГБУ здравоохранения «Городской гериатрический медико-социальный центр», а также Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи МЗ РФ.

Необходимо отметить, что использование внешних слабых магнитных полей (МП) для лечения нейросенсорной тугоухости имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать. Во-первых, возраст пациента, от которого зависит интенсивность воздействия и время экспозиции. Для детей величины таких параметров значительно ниже и меньше в среднем в два-три раза. Например, для детей минимальное время экспозиции составляет 10 минут, у взрослых пациентов оно увеличивается до 20–30 минут. Регулируемая интенсивность воздействия МП обычно не превышала 100–150 мкТл и определялась по минимальному, но устойчивому слуховому восприятию действия накладываемого слабого переменного МП, которое после воздействия на первый слуховой нейрон далее воспринимается как естественное акустическое.

Время последствия процедуры, т. е. сохранения повышенной слуховой чувствительности, напрямую зависит от поставленного

диагноза и возраста. Если пациент постоянно носит слуховой аппарат, то перед началом процедуры лечения слуховой аппарат обязательно снимается, чтобы избежать конфликта между высоким по интенсивности акустическим сигналом, реакция на который вызывает повышение порога чувствительности слухового нейрона, и реакцией на электромагнитное воздействие, вызывающей понижение порога чувствительности слухового нейрона. Полученный после экспозиции электромагнитной стимуляции новый порог чувствительности достаточно не стабилен и со временем испытывает тенденцию к возвращению к старому порогу чувствительности. У детей эти временные интервалы более короткие, вследствие более высокой скорости биохимических реакций в организме, и могут составлять всего несколько часов. У взрослых пациентов такие интервалы могут достигать нескольких дней. Если же пациент носит слуховой аппарат и после процедуры электромагнитной стимуляции сразу возвращается к его использованию, то практически в течение очень короткого времени происходит возврат порога слуховой чувствительности на старый, более высокий уровень. Дети более остро реагируют на такие реакции. Если же пациенты не носят слуховые аппараты, то время сохранения повышенной слуховой чувствительности полностью зависит от адаптационных возможностей слуховой системы.

Для сохранения достигнутых улучшенных характеристик слуховой чувствительности пациентов после процедуры ЭМС необходимо уменьшать коэффициенты усиления слуховых аппаратов до приемлемого уровня, что не всегда можно сделать в короткие сроки. Рекомендовано использование режима так называемой акустической поддержки, т. е. подавать акустический сигнал на той частоте, на которой происходила электромагнитная стимуляция первого слухового нейрона, для чего можно использовать любой акустический источник с регулируемой частотой и громкостью сигнала. Кроме того, допустимо более частое использование самих процедур электромагнитной стимуляции слуха.

Заключение

Обнаружен эффект воздействия слабого переменного магнитного поля с величиной индукции менее 300 мкТл на первый слуховой нейрон, приводящий к восстановлению ПД на нем.

Показано, что при нейросенсорной тугоухости, вызванной отсутствием генерирования доста-

точного по величине потенциала действия на первом слуховом нейроне, слуховое восприятие может быть значительно улучшено (10–40 дБ) неинвазивным применением слабого (менее 300 мкТл) переменного МП. В зависимости от возраста пациентов процедура ЭМС может длиться от 10 до 20 минут. При этом используемое МП оказывает прямое воздействие на открытие потенциалзависимых ионных Na^+ и K^+ , а затем и Ca^{2+} каналов первого слухового нейрона. Один из возможных механизмов такого воздействия связан с поглощением энергии слабого переменного МП ядерными спинами протонов белковой структуры каналов, с дальнейшим преобразованием этой энергии в энергию орбитального движения электронной подсистемы за счет спин-орбитального взаимодействия. Изменения в электронной подсистеме приводят к структурным изменениям в спиральных структурах S_4 , ответственных за открытие потенциалзависимых ионных Na^+ , K^+ каналов. Происходит открывание этих каналов и катионы Na^+ , K^+ проникают внутрь нейрона, что в свою очередь вызывает открывание Ca^{2+} каналов и активное проникновение катионов Ca^{2+} внутрь первого слухового нейрона. Активация этого процесса вызывает деполяризацию его мембраны и генерирование ПД. В результате чего первый слуховой нейрон оказывается подготовленным к передаче электрических сигналов с волосковых рецепторов. Наблюдается значительное улучшение слухового восприятия пациента. Авторы предполагают продолжение работ в этом направлении как по линии расширения группы различных по возрасту пациентов, так и подбору эффективного режима акустической поддержки.

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 процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам Комитета по этике Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Ethics Approval

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards set by the Ethics Committee of St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. Informed voluntary consent was obtained from each of the participants included in the study.

Вклад авторов

а. Щёголев Борис Фёдорович — создание аппаратуры для воздействия переменных магнитных полей, изложение теоретических основ действия переменных магнитных полей на биологические объекты, написание статьи;
б. Сурма Сергей Викторович — разработка и создание аппаратуры для воздействия низкочастотных магнитных полей, изложение результатов и проведение экспериментальных исследований;

в. Попова Ирина Ивановна — разработка методики и проведение экспериментальных исследований;

г. Клячко Дмитрий Семенович — разработка методики и проведение экспериментальных исследований.

Author Contributions

a. Boris F. Shchegolev — developed equipment for exposure to low-frequency magnetic fields, developed the theoretical basis for the action of alternating magnetic fields on biological systems, presented the results;

b. Sergey V. Surma — designed and developed equipment for exposure to low-frequency magnetic fields, presented the results, developed research methodology and conducted experiments;

c. Irina I. Popova — developed research methodology and conducted experiments;

d. Dmitry S. Klyachko — developed research methodology and conducted experiments.

Литература

- Альтман, Я. А., Таварткиладзе, Г. А. (2003) *Руководство по аудиологии*. М.: ДМК Пресс, 360 с.
- Бинги, В. Н. (1995) Ядерные спины в первичных механизмах биологического действия магнитных полей. *Биофизика*, т. 40, № 3, с. 671–685.
- Гайнутдинова, Т. Х., Силантьева, Д. И., Андрианов, В. В. и др. (2010) Влияние увеличения и снижения содержания внутриклеточного кальция на электрические характеристики командных нейронов у обученных улиток. *Ученые записки Казанского государственного университета. Серия: Естественные науки*, т. 152, № 2, с. 29–40.
- Мельников, К. Н. (2007) Кальциевые каналы возбудимых мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, т. 5, № 1, с. 28–42.
- Преображенский, Б. С., Темкин, Я. С., Лихачев, А. Г. (1955) *Болезни уха, носа и горла*. 5-е изд. М.: Медгиз, 335 с.
- Преображенский, Н. А. (ред.). (1978) *Тугоухость*. М.: Медицина, 439 с.
- Сурма, С. В., Щёголев, Б. Ф., Скоромец, Т. А. (2018) *Способ купирования периферического нейрогенного хронического болевого синдрома*. Патент RU2645948C1. Дата регистрации 28.02.2018. Выдано Роспатентом.
- Тишевской, И. А. (2000) *Анатомия центральной нервной системы*. Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 131 с.
- Ahmed, Z., Wieraszko, A. (2015) Pulsed magnetic stimulation modifies amplitude of action potentials *in vitro* via ionic channels-dependent mechanism. *Bioelectromagnetics*, vol. 36, no. 5, pp. 386–397. <https://doi.org/10.1002/bem.21917>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J. et al. (2002) *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science Publ., 712 p.
- Hoffman, D. A., Magee, J. C., Colbert, C. M., Johnston, D. (1997) K⁺ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Nature*, vol. 387, no. 6636, pp. 869–875. <https://doi.org/10.1038/43119>
- Lacroix, J. J., Campos, F. V., Frezza, L., Bezanilla, F. (2013) Molecular bases for the asynchronous activation of sodium and potassium channels required for nerve impulse generation. *Neuron*, vol. 79, no. 4, pp. 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.036>
- Rosen, A. D. (2003) Effect of a 125mT static magnetic field on the kinetics of voltage activated Na⁺ channels in GH3 cells. *Bioelectromagnetics*, vol. 24, no. 7, pp. 517–523. <https://doi.org/10.1002/bem.10124>
- Shen, J.-F., Chao, Y.-L., Du, L. (2007) Effects of static magnetic fields on the voltage-gated potassium channel currents in trigeminal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters*, vol. 415, no. 2, pp. 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.015>
- Zheng, Y., Dou, J.-R., Gao, Y. et al. (2016) Effects of 15 Hz square wave magnetic fields on the voltage-gated sodium and potassium channels in prefrontal cortex pyramidal neurons. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 93, no. 4, pp. 449–455. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1259671>

References

- Ahmed, Z., Wieraszko, A. (2015) Pulsed magnetic stimulation modifies amplitude of action potentials *in vitro* via ionic channels-dependent mechanism. *Bioelectromagnetics*, vol. 36, no. 5, pp. 386–397. <https://doi.org/10.1002/bem.21917> (In English)
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J. et al. (2002) *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science Publ., 712 p. (In English)
- Altman, Ya. A., Tavartkiladze, G. A. (2003) *Rukovodstvo po audiologii [Handbook on audiology]*. Moscow: DMK Press, 360 p. (In Russian)
- Bingi, V. N. (1995) Yadernye spiny v pervichnykh mekhanizmaxh biologicheskogo dejstviya magnitnykh polej [Nuclear spins in the primary mechanisms of biological action of magnetic fields]. *Biofizika — Biophysics*, vol. 40, no. 3, pp. 671–685. (In Russian)
- Gainutdinova, T. Kh., Silantjeva, D. I., Andrianov, V. V. et al. (2010) Vliyanie uvelicheniya i snizheniya sodержaniya vnutrikletochnogo kal'tsiya na elektricheskie kharakteristiki komandnykh nejronov u obuchennykh ulitok [Influence of intracellular calcium level increase and decrease on electrical characteristics of command neurons of learned snails]. *Uchenye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki*, vol. 152, no. 2, pp. 29–40. (In Russian)
- Hoffman, D. A., Magee, J. C., Colbert, C. M., Johnston, D. (1997) K⁺ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Nature*, vol. 387, no. 6636, pp. 869–875. <https://doi.org/10.1038/43119> (In English)
- Lacroix, J. J., Campos, F. V., Frezza, L., Bezanilla, F. (2013) Molecular bases for the asynchronous activation of sodium and potassium channels required for nerve impulse generation. *Neuron*, vol. 79, no. 4, pp. 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.036> (In English)
- Mel'nikov, K. N. (2007) Kal'tsevye kanaly vozбудimykh membran [Calcium channels of excitable membranes]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii — Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 5, no. 1, pp. 28–42. (In Russian)
- Preobrazhenskij, B. S., Temkin, Ya. S., Likhachev, A. G. (1955) *Bolezni ukha, nosa i gorla [Diseases of the ear, nose and throat]*. Moscow: Medgiz Publ., 335 p. (In Russian)
- Preobrazhenskij, N. A. (ed.). (1978) *Tugoukhost' [Hearing loss]*. Moscow: Meditsina Publ., 439 p. (In Russian)
- Rosen, A. D. (2003) Effect of a 125mT static magnetic field on the kinetics of voltage activated Na⁺ channels in GH3 cells. *Bioelectromagnetics*, vol. 24, no. 7, pp. 517–523. <https://doi.org/10.1002/bem.10124> (In English)
- Shen, J.-F., Chao, Y.-L., Du, L. (2007) Effects of static magnetic fields on the voltage-gated potassium channel currents in trigeminal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters*, vol. 415, no. 2, pp. 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.015> (In English)
- Surma, S. V., Shchegolev, B. F., Skoromets, T. A. (2018) *Sposob kupirovaniya perifericheskogo nejrogennogo khronicheskogo bolevogo sindroma [Relief of peripheral neurogenic chronic pain syndrome]*. Patent RU2645948C1. Register date 28.02.2018. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Tishevskoj, I. A. (2000) *Anatomia tsentral'noj nervnoj systemy [Central nervous system anatomy]*. Chelyabinsk: South Ural State University Publ., 131 p. (In Russian)
- Zheng, Y., Dou, J.-R., Gao, Y. et al. (2016) Effects of 15 Hz square wave magnetic fields on the voltage-gated sodium and potassium channels in prefrontal cortex pyramidal neurons. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 93, no. 4, pp. 449–455. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1259671> (In English)



УДК 57.085.23

EDN CYENFN

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374>

Стимулирующее влияние сочетаний дипептидов и трипептидов на развитие культуры тканей различного генеза

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

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-т Динамо, д. 3

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

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, Scopus AuthorID: 7801436718, 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

Для цитирования: Чалисова, Н. И., Рыжак, Г. А., Никитина, Е. А. (2024) Стимулирующее влияние сочетаний дипептидов и трипептидов на развитие культуры тканей различного генеза. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 365–374. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374> EDN CYENFN

Получена 13 ноября 2024; прошла рецензирование 16 декабря 2024; принята 17 декабря 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 (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. Одной из актуальных проблем современной физиологии и медицины является создание биорегуляторных препаратов, способствующих сохранению основных физиологических функций многоклеточных организмов. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии была разработана технология выделения из различных органов и тканей телят полипептидных комплексов, оказывающих влияние на органотипическую культуру тканей экспериментальных животных. Методом хромато-масс-спектрографии в составе каждого из полипептидных комплексов выявлены наиболее часто встречающиеся кодируемые аминокислоты, из них были синтезированы дипептиды и трипептиды. На основе этих коротких пептидов созданы лекарственные препараты, каждый из которых способствовал усилению клеточной пролиферации при заболеваниях органов, состоящих из тканей различного генеза. Однако для решения задачи еще более эффективного воздействия на стимуляцию клеток необходимо выявление пролиферотропного влияния сочетаний коротких пептидов. В связи с этим целью работы было исследование действия сочетаний ди- и трипептидов на развитие тканей сосудов и легких половозрелых крыс в условиях их органотипического культивирования. Особое значение подобные исследования приобретают в настоящее время, когда метаболомный анализ рассматривается как одно из самых перспективных направлений развития системной биологии и молекулярной медицины.

Ключевые слова: дипептиды, трипептиды, органотипическая культура ткани, сосуды, легкие

The impact of dipeptide and tripeptide combinations on the development of tissue cultures from different origins

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

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 River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

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

Galina A. Ryzhak, SPIN: 5543-5974, Scopus AuthorID: 7801436718, 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

For citation: Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A. (2024) The impact of dipeptide and tripeptide combinations on the development of tissue cultures from different origins. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 365–374. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374> EDN CYENFN

Received 13 November 2024; reviewed 16 December 2024; accepted 17 December 2024.

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

Copyright: © N. I. Chalisova, G. A. Ryzhak, E. A. Nikitina (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 development of bioregulatory agents that preserve essential physiological functions in multicellular organisms remains a key priority in modern physiology and medicine. At the Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, a novel technology was established for isolating polypeptide complexes from various bovine organs and tissues, which demonstrated significant effects on the organotypic culture of tissues from experimental animals. Chromatographic and mass spectrometry analyses identified the most common amino acid sequences in these polypeptides, leading to the synthesis of dipeptides and tripeptides. Drugs derived from these peptides have been shown to enhance cell proliferation in organ systems composed of tissues from different origins. However, to further optimize the proliferative effects, it is essential to explore the synergistic impacts of peptide combinations. Therefore, the objective of this study was to examine the effects of dipeptide and tripeptide combinations on the development of vascular and pulmonary tissues in sexually mature rats, using organotypic cultures to simulate these tissue environments. This research is particularly relevant in the context of the increasing significance of metabolomic analysis in advancing systems biology and molecular medicine.

Keywords: dipeptides, tripeptides, organotypic tissue culture, vessels, lungs

Введение

Для решения актуальных проблем современной физиологии и медицины необходимы исследования биорегуляторных веществ, способствующих стимуляции процессов клеточной пролиферации. К таким биорегуляторам относятся полипептидные комплексы, выделенные из различных тканей теллят. Методом хромато-масс-спектрографии в составе каждого из полипептидных комплексов выявлены наиболее часто встречающиеся кодируемые аминокислоты, из которых были синтезированы ди- и трипептиды (Журкович и др. 2020; Asharkin et al. 2020). Исследовано стимулирующее влияние ди- и трипептидов на развитие тканей различного генеза. Для скрининга биологической активности исследуемых веществ используется

метод органотипического культивирования различных тканей организма, который позволяет быстро и эффективно установить пролиферотропные свойства исследуемых веществ и их сочетаний. Целью настоящего исследования было выявление действия сочетаний ди- и трипептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей легких и сосудов половозрелых крыс.

Материалы и методы

Проведено органотипическое культивирование тканей половозрелых (5-месячных) крыс линии Вистар из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» в присутствии сочетаний ди- и трипептидов.

Исследовали влияние трипептида везугена Lys-Glu-Asp (регуляция функции сосудов) и дипептидов Ala-Glu и Asp-Ala на ткань сосудов (мезодермального генеза), а также трипептида хонлутена Glu-Asp-Gly (регуляция функции бронхов) и дипептидов Asp-Gly и Asp-Leu на ткань легких (энтодермального генеза).

В экспериментах использовано 400 эксплантатов легких, 450 эксплантатов сосудов крыс. Для выделения и препарирования ткани использовали бинокулярный стереоскопический микроскоп МБС. Для забора материала исследуемых тканей пользовались набором инструментов для глазной хирургии. Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты тканей крыс разделяли на части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизинным покрытием дна. На дно одной чашки помещали 14–18 эксплантатов. Закрытые чашки Петри с эксплантатами помещали в термостат при температуре 36,8 °С и заливали 3 мл питательной среды. Культуральная среда (рН = 7,2) содержала 35% раствора Хенкса, 35% среды Игла, 25% фетальной сыворотки теленка, гентамицин (100 ед/мл). В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с полипептидами в концентрации 20 нг/мл и дипептидами в концентрации 0,05 нг/мл. В чашки Петри с контрольными эксплантатами заливали 3 мл питательной среды. Культивирование эксплантатов тканей происходило в термостате при температуре 37 ± 0,1 °С, 5% СО₂ в течение трех суток (Чалисова и др. 2023). Рост эксплантатов ткани в органотипической культуре исследовали с помощью фазово-контрастного микроскопа.

Для количественной оценки влияния исследуемых препаратов использовали морфометрический метод и пакет программ «PhotoM 1.2».

Рассчитывали индекс площади (ИП) как отношение площади всего эксплантата, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа. 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 и обсуждение

При исследовании влияния дипептидов Asp-Ala и Ala-Glu на клеточную пролиферацию сосудов крысы установлено, что эти дипептиды статистически достоверно ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) стимулируют пролиферацию (табл. 1). Трипептид Lys-Glu-Asp приводил к сопоставимому с действием дипептидов увеличению ИП. Сочетание же дипептидов с трипептидом увеличивало ИП на 38% и 35% соответственно, что превышало эффект действия трипептида в отдельности (на 15% при действии Ala-Glu и на 12% при действии Asp-Ala).

Аналогичную картину наблюдали при исследовании влияния ди- и трипептидов на клеточную пролиферацию ткани легких крыс. Добавление в культуральную среду дипептида Asp-Gly приводило к увеличению ИП на 25%, дипептида Asp-Leu — на 23% (табл. 2). Трипептид Glu-Asp-Gly оказывал сопоставимое действие, вызывая возрастание ИП на 24%. Однако сочетанное действие дипептидов с Glu-Asp-Gly

Табл. 1. Влияние дипептидов Ala-Glu и Asp-Ala и трипептида Lys-Glu-Asp на индекс площади (ИП, %) эксплантатов сосудов

Дипептиды	ИП	Трипептид	ИП	Дипептиды+трипептид	ИП
Ala-Glu	25 ± 3*	Везуген Lys-Glu-Asp	23 ± 5*	Ala-Glu + везуген	38 ± 3*
Asp-Ala	21 ± 2*			Asp-Ala + везуген	35 ± 7*

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

Table 1. Effect of dipeptides Ala-Glu and Asp-Ala, and tripeptide Lys-Glu-Asp on vessel explant area index (AI, %)

Dipeptides	AI	Tripeptide	AI	Dipeptides + tripeptide	AI
Ala-Glu	25 ± 3*	Vesugen Lys-Glu-Asp	23 ± 5*	Ala-Glu + vesugen	38 ± 3*
Asp-Ala	21 ± 2*			Asp-Ala + vesugen	35 ± 7*

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

Табл. 2. Влияние дипептидов Asp-Gly и Asp-Leu и трипептида Glu-Asp-Gly на индекс площади (ИП, %) эксплантатов легких

Дипептиды	ИП	Трипептид	ИП	Дипептиды+трипептид	ИП
Asp-Gly	25 ± 5*	Хонлутен Glu-Asp-Gly	24 ± 2*	Asp-Gly + хонлутен	40 ± 7*
Asp-Leu	23 ± 3*			Asp-Leu + хонлутен	44 ± 6*

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

Table 2. Effect of dipeptides Asp-Gly and Asp-Leu, and tripeptide Glu-Asp-Gly on lung explant area index (AI, %)

Dipeptides	AI	Tripeptide	AI	Dipeptides + tripeptide	AI
Asp-Gly	25 ± 5*	Honluten Glu-Asp-Gly	24 ± 2*	Asp-Gly + honluten	40 ± 7*
Asp-Leu	23 ± 3*			Asp-Leu + honluten	44 ± 6*

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

влекло за собой большее усиление клеточной пролиферации, достоверно увеличивая ИП на 16% при действии Asp-Gly и на 20% при действии Asp-Leu.

Таким образом, при действии сочетаний стимулирующих клеточную пролиферацию дипептидов и трипептидов, по сравнению с изолированным действием одного короткого пептида, ИП эксплантатов тканей сосудов были выше на 12–15%, тканей легких — на 16–20%.

В предыдущих работах показано стимулирующее влияние отдельных аминокислот, ди- и трипептидов на клеточную пролиферацию различных тканей крысы (Иванова и др. 2022; Хавинсон и др. 2015; Чалисова и др. 2021; 2023). В данной работе был сделан акцент на исследование сочетанного эффекта коротких пептидов, содержащих две или три аминокислоты.

Везуген (Glu-Asp-Gly) стимулирует рост эксплантатов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствует восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость (Хавинсон 2020). На чем же может быть основано усиление стимуляции клеточной пролиферации при его сочетании с дипептидами?

Одно из наиболее вероятных объяснений связано с аминокислотным составом коротких пептидов. Известно, что именно состав аминокислот определяет свойства белковых молекул (Aftabuddin, Kundu 2007). Оба исследуемых дипептида Ala-Glu и Asp-Ala содержат аминокислоту аланин (alanine, Ala). Показано снижение клеточной пролиферации при действии Ala на ткани коры головного мозга и селезенки (Чалисова и др. 2021), хряща и печени и усиление при действии на ткани семенников и поджелудочной железы (Чалисова и др. 2011). Однако все эти эффекты не были статистически досто-

верны, что может характеризовать Ala как «игрока второго плана» в процессах пролиферации. Разрозненные данные о его влиянии на пролиферацию все же имеются. Согласно данным Хегглунда и Сандберга L-аланин (но не D-аланин) стимулирует пролиферацию тимоцитов у морских свинок (Hägglund, Sandberg 1993). Совершенно по-новому звучат эти данные сейчас, когда анализ метаболома, включающий аминокислотный профиль, рассматривается как одно из самых перспективных направлений развития молекулярной медицины.

Кроме аланина, в дипептидах присутствует аспарагиновая кислота (aspartic acid, Asp). Ранее показано ее достоверное стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию коры головного мозга крыс (Чалисова и др. 2011; 2021), подкорковых структур и мозжечка (Чалисова и др. 2011). Однако Asp угнетает пролиферацию печени (Чалисова и др. 2011) и селезенки (Чалисова и др. 2011; 2021). В то же время дипептид Asp-Ala усиливает пролиферацию тканей селезенки (Чалисова и др. 2023). Вероятно, действие отдельных аминокислот и содержащих их коротких пептидов может носить разнонаправленный характер. Клеточный аспартат стимулирует пролиферацию раковых клеток. Добавление Asp в культуральную среду достаточно для ослабления HIF1 α -зависимой репрессии пролиферации опухолевых клеток (Meléndez-Rodríguez et al. 2019). Аспартат может быть ограничивающим метаболитом для роста опухоли (Garcia-Bermudez et al. 2018). В последнее время звучит мнение, что Asp может быть целевым метаболитом для терапии рака (Soon et al. 2024). Показанное нами усиление клеточной пролиферации ткани сосудов при добавлении к везугену дипептида Asp-Ala находится в русле этих современных

представлений, подтверждая положение о том, что доступность Asp можно использовать в том числе и для лечения рака.

Также крайне важно учитывать тканеспецифичный характер действия. В этом контексте интересны недавние исследования китайских ученых, согласно которым Asp способствует пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток толстой кишки путем регуляции метаболизма и динамики митохондрий (Wang et al. 2022). Это крайне важно для тканей сосудов, где работа митохондрий имеет ключевое значение. В настоящее время признано, что биосинтез Asp в значительной степени регулируется митохондриальным метаболизмом. Примечательно, что доступность Asp связана с чувствительностью к различным терапевтическим препаратам (Helenius et al. 2021).

В состав исследуемых дипептидов также входит глутаминовая кислота (glutamic acid, Glu). Глутамат — основной биоэнергетический субстрат для пролиферации нормальных и неопластических клеток (Stepulak et al. 2014). Ранее выявлен достоверный стимулирующий пролиферативный эффект Glu на ткани селезенки (Чалисова и др. 2011; 2021), подкорковых структур, мозжечка, миокарда, печени (Чалисова и др. 2011), и в то же время подавление пролиферации поджелудочной железы (Чалисова и др. 2011). Glu стимулирует пролиферацию клеток пигментного эпителия сетчатки, фосфорилирование ERK и CREB (García et al. 2008), а также способствует пролиферации эмбриональных стволовых клеток (Teng et al. 2023). В свете обсуждаемых вопросов особо следует упомянуть данные о значительном ускорении пролиферации, миграции и инвазии клеток меланомы при добавлении в среду Glu в сочетании с Ala (Wasinger et al. 2018). Повышение клеточной пролиферации ткани сосудов при добавлении к везугену дипептида Ala-Glu согласуется с этими данными, свидетельствуя о потенциальной роли доступности Ala-Glu в терапии рака.

В то же время комбинация Asp и Glu проявляет повышенную антипролиферативную активность в отношении клеток гепатомы человека (Yamaguchi et al. 2016). Согласно данным испанских ученых, дипептиды глутамилсерин, глутамилпролин и глутамилтриптофан подавляют деление раковых клеток WiDr (Silveira-Dorta et al. 2015). Очевидно, именно сочетание аминокислот определяет характер действия коротких пептидов.

Хонлутен (Lys-Glu-Asp) способствует восстановлению функциональной активности,

регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов при различных патологиях и старении (Хавинсон 2020). Оба дипептида, усиливающих его действие, содержат Asp, о которой мы уже писали выше. Также в их состав входят лейцин (leucine, Leu) и глицин (glycine, Gly).

Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR относится к основным путям, задействованным в регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, выживаемости, апоптоза клеток. Лейцин вовлечен в активацию протеинкиназы комплекса mTOR1 (mTORC1), главного регулятора роста (Ananieva et al. 2016). Данные о том, что лейцин стимулирует клеточную пролиферацию, весьма многочисленны (Dai et al. 2015; Ke et al. 2023). Регуляция пролиферации под влиянием Leu может вовлекать и микроРНК (Chen et al. 2013). Однако Leu может снижать пролиферацию клеток, вызывая повреждение ДНК (da Luz Dias et al. 2018).

С сигнальной системой PI3K/Akt/mTOR тесно связан и глицин, участвующий в фосфорилировании Akt (Liu et al. 2016; Tsuji-Tamura et al. 2020). Вполне закономерно обилие сведений о вовлеченности Gly в контроль пролиферации, особенно раковых клеток (Guo et al. 2020; Jain et al. 2012; Pan et al. 2021). В то же время Gly, усиливая пролиферацию сателлитных клеток и регенерацию мышц, приводит к усилению поглощения антисмысловых нуклеотидов, одного из основных терапевтических подходов для лечения мышечной дистрофии (Han et al. 2023). Усиление клеточной пролиферации ткани легких при добавлении к хонлутену дипептидов Asp-Gly и Asp-Leu созвучно многим литературным данным о стимуляции клеточных делений аспарагином, лейцином и глицином и важности их доступности для терапии различных заболеваний, в том числе рака. Однако не следует забывать о возможном разнонаправленном эффекте коротких пептидов и отдельных аминокислот и необходимости тщательных исследований механизмов их действия.

Анализ имеющихся данных подводит к закономерному выводу — регуляция клеточной пролиферации может осуществляться за счет изменения короткими пептидами экспрессии генов. Один короткий пептид может регулировать экспрессию нескольких десятков генов, однако молекулярный механизм этого процесса остается непонятым. Методами молекулярного моделирования показано, что везуген и хонлутен характеризуются слабым взаимодействием с ДНК (Хавинсон и др. 2016). В этой

связи логично предположить, что добавление дипептида будет усиливать пролиферативный эффект, либо за счет усиления взаимодействия ДНК-пептид, либо за счет изменения экспрессии других генов, вовлеченных в контроль пролиферации. Стимулирующее клеточную пролиферацию влияние сочетаний дипептидов с трипептидами может быть обусловлено тем, что каждый из коротких пептидов способен связываться с ДНК (Fedoreyeva et al. 2011; Kolchina et al. 2019; Sinjari et al. 2020). Таким образом, сочетанное действие коротких пептидов оказывает более сильное воздействие на клеточную пролиферацию. Полученные данные об усилении клеточной пролиферации под влиянием сочетаний дипептидов с трипептидами свидетельствуют о развитии потенцирующих эффектов в результате совместного пролиферотропного действия коротких пептидов.

Заключение

Прогресс клинической медицины во многом зависит от исследований, проводимых на уровне биологически активных молекул. Полученные в настоящей работе данные об усилении пролиферотропного действия на ткани сосудов и легких при сочетании коротких пептидов создают базу для целенаправленной разработки новых лекарственных препаратов, в том числе геропротекторных (Хавинсон 2020; Khavinson et al. 2021; Vanyushin, Khavinson 2016). На основе этих данных может быть осуществлена разработка лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний различных органов с учетом принципа тканеспецифичности, в том числе для усиления регенеративных процессов при патологии тканей сосудов и легких.

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

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).

Ethics Approval

The study was conducted in compliance with international principles of 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, dated 12 December 2022).

Вклад авторов

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

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.

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://www.doi.org/10.31857/S004213242002012X>
- Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Чалисова, Н. И. и др. (2022) Воздействие магнитных полей различной интенсивности и синтетических олигопептидов на клеточную регенерацию тканей. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264>
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

- Хавинсон, В. Х., Линькова, Н. С., Тарновская, С. И. (2016) Короткие пептиды регулируют экспрессию генов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 162, № 8, с. 259–264.
- 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>
- Ananieva, E. A., Powell, J. D., Hutson, S. M. (2016) Leucine metabolism in T cell activation: mTOR signaling and beyond. *Advances in Nutrition*, vol. 7, no. 4, pp. 798S–805S. <https://doi.org/10.3945/an.115.011221>
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
- Chen, X., Huang, Z., Chen, D. et al. (2013) MicroRNA-27a is induced by leucine and contributes to leucine-induced proliferation promotion in C2C12 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, no. 7, pp. 14076–14084. <https://doi.org/10.3390/ijms140714076>
- Da Luz Dias, R., Basso, B., Donadio, M. V. F. et al. (2018) Leucine reduces the proliferation of MC3T3-E1 cells through DNA damage and cell senescence. *Toxicology in Vitro*, vol. 48, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.12.015>
- Dai, J.-M., Yu, M.-X., Shen, Z.-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>
- García, S., López, E., López-Colomé, A. M. (2008) Glutamate accelerates RPE cell proliferation through ERK1/2 activation via distinct receptor-specific mechanisms. *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 104, no. 2, pp. 377–390. <https://doi.org/10.1002/jcb.21633>
- Garcia-Bermudez, J., Baudrier, L., La, K. et al. (2018) Aspartate is a limiting metabolite for cancer cell proliferation under hypoxia and in tumours. *Nature Cell Biology*, vol. 20, no. 7, pp. 775–781. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0118-z>
- Guo, K., Cao, Y., Li, Z. et al. (2020) Glycine metabolomic changes induced by anticancer agents in A549 cells. *Amino Acids*, vol. 52, no. 5, pp. 793–809. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02853-0>
- Hägglund, B., Sandberg, G. (1993) Effect of L-alanine and some other amino acids on thymocyte proliferation *in vivo*. *Immunobiology*, vol. 188, no. 1–2, pp. 62–69. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(11\)80487-0](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(11)80487-0)
- Han, G., Lin, C., Yin, H. (2023) Use of glycine to augment exon skipping and cell therapies for Duchenne muscular dystrophy. In: R. Maruyama, T. Yokota (eds.). *Muscular dystrophy therapeutics. Methods in molecular biology*. Vol. 2587. New York: Humana Press, pp. 165–182. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2772-3_10
- Helenius, I. T., Madala, H. R., Yeh, J.-R. J. (2021) An Asp to strike out cancer? Therapeutic possibilities arising from aspartate's emerging roles in cell proliferation and survival. *Biomolecules*, vol. 11, no. 11, article 1666. <https://doi.org/10.3390/biom11111666>
- Jain, M., Nilsson, R., Sharma, S. et al. (2012) Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science*, vol. 336, no. 6084, pp. 1040–1044. <https://doi.org/10.1126/science.1218595>
- Ke, C., Zhao, S., Wang, L. et al. (2023) Chromatin remodeler BRM is a key mediator of leucine-stimulated mTOR gene transcription in mouse mammary epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 643, pp. 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.12.064>
- Khavinson, V., Ilina, A., Kraskovskaya, N. et al. (2021) Neuroprotective effects of tripeptides — epigenetic regulators in mouse model of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 6, article 515. <https://doi.org/10.3390/ph14060515>
- Kolchina, N., Khavinson, V., Linkova, N. et al. (2019) Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research*, vol. 47, no. 20, pp. 10553–10563. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz850>

- Liu, Y., Wang, X., Wu, H. et al. (2016) Glycine enhances muscle protein mass associated with maintaining Akt-mTOR-FOXO1 signaling and suppressing TLR4 and NOD2 signaling in piglets challenged with LPS. *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 311, no. 2, pp. R365–R373. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00043.2016>
- Meléndez-Rodríguez, F., Urrutia, A. A., Lorendeau, D. et al. (2019) HIF1 α suppresses tumor cell proliferation through inhibition of aspartate biosynthesis. *Cell Reports*, vol. 26, no. 9, pp. 2257–2265. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.106>
- Pan, S., Fan, M., Liu, Z. et al. (2021) Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer (Review). *International Journal of Oncology*, vol. 58, no. 2, pp. 158–170. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5158>
- Silveira-Dorta, G., Martín, V. S., Padrón, J. M. (2015) Synthesis and antiproliferative activity of glutamic acid-based dipeptides. *Amino Acids*, vol. 47, no. 8, pp. 1527–1532. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-1987-0>
- Sinjari, B., Diomedea, F., Khavinson, V. et al. (2020) Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 1, pp. 159–166. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09921-3>
- Soon, J. W., Manca, M. A., Laskowska, A. et al. (2024) Aspartate in tumor microenvironment and beyond: Metabolic interactions and therapeutic perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*, vol. 1870, no. 8, article 167451. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167451>
- Stepulak, A., Rola, R., Polberg, K., Ikonomidou, C. (2014) Glutamate and its receptors in cancer. *Journal of Neural Transmission*, vol. 121, no. 8, pp. 933–944. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1182-6>
- Teng, L., Qin, Q., Zhou, Z. et al. (2023) Glutamate secretion by embryonic stem cells as an autocrine signal to promote proliferation. *Scientific Reports*, vol. 13, no. 1, article 19069. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46477-2>
- Tsuji-Tamura, K., Sato, M., Fujita, M., Tamura, M. (2020) The role of PI3K/Akt/mTOR signaling in dose-dependent biphasic effects of glycine on vascular development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 529, no. 3, pp. 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.085>
- 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. Epigenetics and human health*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27186-6_5
- Wang, D., Kuang, Y., Wan, Z. et al. (2022) Aspartate alleviates colonic epithelial damage by regulating intestinal stem cell proliferation and differentiation via mitochondrial dynamics. *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 66, no. 24, article e2200168. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200168>
- Wasinger, C., Hofer, A., Spadiut, O., Hohenegger, M. (2018) Amino acid signature in human melanoma cell lines from different disease stages. *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, article 6245. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24709-0>
- Yamaguchi, Y., Yamamoto, K., Sato, Y. et al. (2016) Combination of aspartic acid and glutamic acid inhibits tumor cell proliferation. *Biomedical Research*, vol. 37, no. 2, pp. 153–159. <https://doi.org/10.2220/biomedres.37.153>

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)
- Ananieva, E. A., Powell, J. D., Hutson, S. M. (2016) Leucine metabolism in T cell activation: mTOR signaling and beyond. *Advances in Nutrition*, vol. 7, no. 4, pp. 798S–805S. <https://doi.org/10.3945/an.115.011221> (In English)
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3> (In English)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2023) Stimuliruyushchee vliyanie 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., Kontsevaya, E. A., Voytsekhovskaya, M. A., Komashnya, A. V. (2011) Regulyatornoe vliyanie kodiruemykh aminokislot na osnovnye 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 — Advances in Gerontology*, vol. 24, no. 2, pp. 189–197. (In Russian)
- Chalisova, N. I., Nikitina, E. A., Alexandrova, M. L., Zolotoverkhaja, E. A. (2021) Vliyanie 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 genesis]. *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)
- Chen, X., Huang, Z., Chen, D. et al. (2013) MicroRNA-27a is induced by leucine and contributes to leucine-induced proliferation promotion in C2C12 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, no. 7, pp. 14076–14084. <https://doi.org/10.3390/ijms140714076> (In English)

- Da Luz Dias, R., Basso, B., Donadio, M. V. F. et al. (2018) Leucine reduces the proliferation of MC3T3-E1 cells through DNA damage and cell senescence. *Toxicology in Vitro*, vol. 48, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.12.015> (In English)
- Dai, J.-M., Yu, M.-X., Shen, Z.-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)
- García, S., López, E., López-Colomé, A. M. (2008) Glutamate accelerates RPE cell proliferation through ERK1/2 activation via distinct receptor-specific mechanisms. *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 104, no. 2, pp. 377–390. <https://doi.org/10.1002/jcb.21633> (In English)
- Garcia-Bermudez, J., Baudrier, L., La, K. et al. (2018) Aspartate is a limiting metabolite for cancer cell proliferation under hypoxia and in tumours. *Nature Cell Biology*, vol. 20, no. 7, pp. 775–781. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0118-z> (In English)
- Guo, K., Cao, Y., Li, Z. et al. (2020) Glycine metabolomic changes induced by anticancer agents in A549 cells. *Amino Acids*, vol. 52, no. 5, pp. 793–809. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02853-0> (In English)
- Hägglund, B., Sandberg, G. (1993) Effect of L-alanine and some other amino acids on thymocyte proliferation *in vivo*. *Immunobiology*, vol. 188, no. 1–2, pp. 62–69. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(11\)80487-0](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(11)80487-0) (In English)
- Han, G., Lin, C., Yin, H. (2023) Use of glycine to augment exon skipping and cell therapies for Duchenne muscular dystrophy. In: R. Maruyama, T. Yokota (eds.). *Muscular dystrophy therapeutics. Methods in molecular biology*. Vol. 2587. New York: Humana Press, pp. 165–182. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2772-3_10 (In English)
- Helenius, I. T., Madala, H. R., Yeh, J.-R. J. (2021) An Asp to strike out cancer? Therapeutic possibilities arising from aspartate's emerging roles in cell proliferation and survival. *Biomolecules*, vol. 11, no. 11, article 1666. <https://doi.org/10.3390/biom11111666> (In English)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Chalisova, N. I. et al. (2022) Vozdejstvie magnitnykh polej razlichnoj intensivnosti i sinteticheskikh oligopeptidov na kletochnyuyu regeneratsiyu tkanej [Cellular tissue regeneration: Effects of magnetic fields of different intensity and synthetic oligopeptides]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 254–264. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264> (In Russian)
- Jain, M., Nilsson, R., Sharma, S. et al. (2012) Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science*, vol. 336, no. 6084, pp. 1040–1044. <https://doi.org/10.1126/science.1218595> (In English)
- Ke, C., Zhao, S., Wang, L. et al. (2023) Chromatin remodeler BRM is a key mediator of leucine-stimulated mTOR gene transcription in mouse mammary epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 643, pp. 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.12.064> (In English)
- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine (Russian Journal)*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanepetsifichnogo 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'nye issledovaniya*, no. 2-3, pp. 497–503. (In Russian)
- Khavinson, V., Ilina, A., Kraskovskaya, N. et al. (2021) Neuroprotective effects of tripeptides — epigenetic regulators in mouse model of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 6, article 515. <https://doi.org/10.3390/ph14060515> (In English)
- Khavinson, V. Kh., Lin'kova, N. S., Tarnovskaya, S. I. (2016) Korotkie peptidy reguliruyut ekspressiyu genov [Short peptides regulate gene expression]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 162, no. 8, pp. 288–292. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3596-7> (In Russian)
- Kolchina, N., Khavinson, V., Linkova, N. et al. (2019) Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research*, vol. 47, no. 20, pp. 10553–10563. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz850> (In English)
- Liu, Y., Wang, X., Wu, H. et al. (2016) Glycine enhances muscle protein mass associated with maintaining Akt-mTOR-FOXO1 signaling and suppressing TLR4 and NOD2 signaling in piglets challenged with LPS. *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 311, no. 2, pp. R365–R373. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00043.2016> (In English)
- Meléndez-Rodríguez, F., Urrutia, A. A., Lorendeau, D. et al. (2019) HIF1 α suppresses tumor cell proliferation through inhibition of aspartate biosynthesis. *Cell Reports*, vol. 26, no. 9, pp. 2257–2265. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.106> (In English)
- Pan, S., Fan, M., Liu, Z. et al. (2021) Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer (Review). *International Journal of Oncology*, vol. 58, no. 2, pp. 158–170. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5158> (In English)
- Silveira-Dorta, G., Martín, V. S., Padrón, J. M. (2015) Synthesis and antiproliferative activity of glutamic acid-based dipeptides. *Amino Acids*, vol. 47, no. 8, pp. 1527–1532. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-1987-0> (In English)

- Sinjari, B., Diomedea, F., Khavinson, V. et al. (2020) Short peptides protect oral stem cells from ageing. *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 1, pp. 159–166. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09921-3> (In English)
- Soon, J. W., Manca, M. A., Laskowska, A. et al. (2024) Aspartate in tumor microenvironment and beyond: Metabolic interactions and therapeutic perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*, vol. 1870, no. 8, article 167451. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167451> (In English)
- Stepulak, A., Rola, R., Polberg, K., Ikonomidou, C. (2014) Glutamate and its receptors in cancer. *Journal of Neural Transmission*, vol. 121, no. 8, pp. 933–944. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1182-6> (In English)
- Teng, L., Qin, Q., Zhou, Z. et al. (2023) Glutamate secretion by embryonic stem cells as an autocrine signal to promote proliferation. *Scientific Reports*, vol. 13, no. 1, article 19069. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46477-2> (In English)
- Tsuji-Tamura, K., Sato, M., Fujita, M., Tamura, M. (2020) The role of PI3K/Akt/mTOR signaling in dose-dependent biphasic effects of glycine on vascular development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 529, no. 3, pp. 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.085> (In English)
- 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. Epigenetics and human health*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27186-6_5 (In English)
- Zhurkovich, I. K., Kovrov, N. G., Ryzhak, G. A. et al. (2020) Identifikatsiya korotkikh peptidov v sostave polipeptidnykh kompleksov, vydelenykh iz organov zhivotnykh [Identification of short peptides as part of polypeptide complexes isolated from animal organs]. *Uspeki sovremennoj biologii — Biology Bulletin Reviews*, vol. 140, no. 2, pp. 140–148. <https://www.doi.org/10.31857/S004213242002012X> (In Russian)
- Wang, D., Kuang, Y., Wan, Z. et al. (2022) Aspartate alleviates colonic epithelial damage by regulating intestinal stem cell proliferation and differentiation via mitochondrial dynamics. *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 66, no. 24, article e2200168. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200168> (In English)
- Wasinger, C., Hofer, A., Spadiut, O., Hohenegger, M. (2018) Amino acid signature in human melanoma cell lines from different disease stages. *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, article 6245. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24709-0> (In English)
- Yamaguchi, Y., Yamamoto, K., Sato, Y. et al. (2016) Combination of aspartic acid and glutamic acid inhibits tumor cell proliferation. *Biomedical Research*, vol. 37, no. 2, pp. 153–159. <https://doi.org/10.2220/biomedres.37.153> (In English)



УДК 612.13

EDN GXPJOA

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-375-387>

Влияние кратковременной пассивной ортостатической пробы на центральный кровоток у взрослых здоровых лиц

М. А. Герасимова ^{✉1}, В. А. Семилетова ¹, Е. В. Дорохов ¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Сведения об авторах

Мария Андреевна Герасимова, SPIN-код: 8866-3814, ORCID: 0009-0009-7018-1699, e-mail: marrria@yandex.ru

Вера Алексеевна Семилетова, SPIN-код: 8330-0064, Scopus AuthorID: 57045896600, ORCID: 0000-0001-7802-6436, e-mail: vera2307@mail.ru

Евгений Владимирович Дорохов, SPIN-код: 7464-1264, ORCID: 0000-0002-2096-411X, e-mail: dorofov@mail.ru

Для цитирования: Герасимова, М. А., Семилетова, В. А., Дорохов, Е. В. (2024) Влияние кратковременной пассивной ортостатической пробы на центральный кровоток у взрослых здоровых лиц. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 375–387. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-375-387> EDN GXPJOA

Получена 7 октября 2024; прошла рецензирование 18 ноября 2024; принята 19 ноября 2024.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © М. А. Герасимова, В. А. Семилетова, Е. В. Дорохов (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. При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное сердечно-сосудистая система испытывает гравитационный стресс. В результате перераспределения крови в вены нижних конечностей происходит гиповолемия и уменьшение центрального венозного давления. В работе было исследовано влияние кратковременной пассивной ортостатической пробы на центральный кровоток. Во время кратковременной пассивной ортостатической пробы испытуемого, фиксированного двумя ремнями безопасности, помещали на специальный поворотный стол с подставкой (упор для ног), где он находился пять минут. Затем испытуемого переводили из положения лежа («Фон-1») в положение стоя («Ортостаза»), наклоняя стол на 75° на пять минут, и возвращали в исходное положение лежа («После ортостаза»), в котором он находился ещё пять минут до возвращения показателей в исходное состояние («Фон-2»). При проведении пробы в каждом функциональном состоянии были записаны: электрокардиограмма (I отведение), реограмма (электроды накладывались над бровями и на области сосцевидных отростков), артериальное давление. Анализ полученных данных проведен с помощью ПМО «Анализ сигналов по полиграфическим каналам совокупно с ЭЭГ-сигналами Энцефалан-СА», НПФК «Медиком МТД», г. Таганрог, программного пакета Excel 16 версии и StatPlus 7.3.0. Результаты исследования показали статистически значимые отличия между реографическими показателями в горизонтальном и вертикальном состоянии: значимо снижались базовый импеданс (БИ), показатель эластичности сосудов артериального русла (ПЭС), время медленного кровенаполнения (ВМКН), реографический индекс (РИ) и систолическое артериальное давление (АДС), в свою очередь значимо повышались модуль упругости (МУ), время быстрого кровенаполнения (ВБКН), дикрото-диастолический индекс (ДДИ) и диастолическое артериальное давление (АДД). Компенсаторные реакции, направленные на сохранение кровоснабжения головного мозга, проявлялись увеличением частоты сердечных сокращений, сужением периферических сосудов и повышением их тонуса, а также местной миогенной регуляцией.

Ключевые слова: кратковременная пассивная ортостатическая проба, центральный кровоток, реограмма, электрокардиограмма, артериальное давление, сердечно-сосудистая система

The effect of a short-term passive orthostatic test on central blood flow in healthy adults

M. A. Gerasimova ¹, V. A. Semiletova¹, E. V. Dorokhov¹

¹Voronezh State Medical University Named After N. N. Burdenko,
10 Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia

Authors

Maria A. Gerasimova, SPIN: 8866-3814, ORCID: 0009-0009-7018-1699, e-mail: marrria@yandex.ru

Vera A. Semiletova, SPIN: 8330-0064, Scopus AuthorID: 57045896600, ORCID: 0000-0001-7802-6436, e-mail: vera2307@mail.ru

Evgeny V. Dorokhov, SPIN: 7464-1264, ORCID: 0000-0002-2096-411X, e-mail: dorofov@mail.ru

For citation: Gerasimova, M. A., Semiletova, V. A., Dorokhov, E. V. (2024) The effect of a short-term passive orthostatic test on central blood flow in healthy adults. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 375–387. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-375-387> EDN GXPJOA

Received 7 October 2024; reviewed 18 November 2024; accepted 19 November 2024.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © M. A. Gerasimova, V. A. Semiletova, E. V. Dorokhov (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. When transitioning from a horizontal to a vertical position, the cardiovascular system experiences gravitational stress — blood is redistributed to the veins of the lower extremities, resulting in hypovolemia and a decrease in central venous pressure. In this study, the effect of short-term passive orthostatic test on central blood flow was investigated in healthy adults. Participants, secured with two seat belts, were placed on a specialized turntable with a footrest for five minutes in a supine position (Background-1). The table was then tilted to 75° for five minutes to simulate the standing position (Orthostasis), followed by a return to the supine position (After Orthostasis) for additional five minutes until all measurements returned to baseline (Background-2). During each phase, the electrocardiogram (ECG) (Lead I), rheogram (electrodes placed over the eyebrows and mastoid processes), and blood pressure were recorded. Data were analyzed using a comprehensive methodological and software toolkit: 'Analysis of signals through polygraphic channels combined with EEG signals of Encephalan-SA', Excel 16, and StatPlus 7.3.0. Statistically significant differences were observed between horizontal and vertical positions, with decreases in base impedance (BI), arterial vessel elasticity index (AVEI), time of slow blood filling (TSBF), rheographic index (RI), and systolic blood pressure (SYS). Conversely, the modulus of elasticity (ES), time of rapid blood filling (TRBF), dicrotic and diastolic index (DDI), and diastolic blood pressure (DAI) significantly increased.

Keywords: short-term passive orthostatic test, central blood flow, rheogram, electrocardiogram, blood pressure, cardiovascular system

Введение

При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное сердечно-сосудистая система испытывает гравитационный стресс. В результате перераспределения крови в вены нижних конечностей происходит гиповолемия и уменьшение центрального венозного давления (Бапинаев 2022; Дороговцев, Гречко 2017; Самойлов и др. 2017). Компенсаторные реакции проявляются активацией симпатической нервной системы: увеличением частоты сердечных сокращений, сужением периферических сосудов и повышением их тонуса (Аверьянова, Максимов 2018; Мельников и др. 2013), а также местной миогенной регуляцией (Лесова и др. 2017, Сухоставцева и др. 2023).

В литературе имеется информация о влиянии нагрузочных проб на систему кровообращения (Герасимова и др. 2024b; 2024c; Гончарова и др. 2017). Эти данные используются для прогнозирования уровня физической нагрузки и оценки резервов организма (Шаханова, Гречишкина 2015; Якимова 2016; Konkabaeva, Rasol 2016). По артериальному давлению (АД) и пульсу описаны типы реагирования сердечно-сосудистой системы на нагрузку: нормотонический, гипотонический, гипертонический, дистонический и ступенчатый (Котов и др. 2024; Скуратова 2017). При этом отмечается недостаточное количество информации о состоянии центрального кровотока во время кратковременной пассивной ортостатической пробы.

Цель работы — исследовать влияние кратковременной пассивной ортостатической пробы на центральный кровоток у взрослых здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 40 здоровых студентов-добровольцев Воронежского государственного медицинского университета в возрасте 18–20 лет (20 девушек и 20 юношей).

Критерии включения в исследование: отсутствие проблем с сердцем и сосудами, стабильная работа вестибулярного аппарата, отсутствие острых заболеваний и обострения хронических заболеваний.

Во время кратковременной пассивной ортостатической пробы испытуемого, фиксированного двумя ремнями безопасности, помещали на специальный поворотный стол с подставкой (упор для ног), где он находился пять минут. Затем исследуемого переводили из положения лежа («Фон-1») в положение стоя («Ортостаз»), наклоняя стол на 75° на пять минут, и возвращали в исходное положение лежа («После ортостаза»), в котором он находился ещё пять минут до возвращения показателей в исходное состояние («Фон-2»).

Регистрация электрокардиограммы и реограммы происходила в течение всей ортопробы с помощью ПМО «Энцефалан-СА», НПФК «Медиком МТД» (Россия, г. Таганрог). Для записи реограммы электроды накладывали над бровями и на области сосцевидных отростков), электрокардиограмму записывали в I отведении. Измерение артериального давления осуществляли по методу Короткова с помощью электронного тонометра Omron (Япония).

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Excel 16 и StatPlus 7.3.0. Количественные данные описаны с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнительного анализа зависимых выборок использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проанализирована поэтапная динамика исследуемых параметров центрального кровотока при проведении кратковременной пассивной ортостатической пробы (табл. 1).

Табл. 1. Показатели реограммы центрального кровотока при проведении кратковременной пассивной ортостатической пробы

Показатели	Расчет	Процентиль 25% (Q1)	Медиана	Процентиль 75% (Q3)
АБКН (ФОН-1), Ом	Am	26,1	33,8	39,75
АБКН (ОРТОСТАЗ), Ом		24,3	32,5	38
АБКН (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), Ом		26,6	36	41,75
АБКН (ФОН-2), Ом		24,7	33,9	38,6
БИ (ФОН-1), Ом	—	226,7	255,9	293,3
БИ (ОРТОСТАЗ), Ом		220,9	250,9	290,6
БИ (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), Ом		222,2	247,9	286
БИ (ФОН-2), Ом		216,9	248,7	284,6
МУ (ФОН-1), %	(ВМСН/RR) * 100%	12	13	14
МУ (ОРТОСТАЗ), %		14	16	17,5
МУ (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), %		12	13	15
МУ (ФОН-2), %		11	12	14
ПЭС (ФОН-1), %	(ВМКН/ВБКН) * 100%	102,5	111	123
ПЭС (ОРТОСТАЗ), %		94,5	104	111,5
ПЭС (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), %		103,5	115	122
ПЭС (ФОН-2), %		98,5	108	116,5
ВБКН (ФОН-1), с	T _m -T _a	48,5	51	54
ВБКН (ОРТОСТАЗ), с		51	54	56,5
ВБКН (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), с		49	52	54,5
ВБКН (ФОН-2), с		49	53	55

Табл. 1. Продолжение

Показатели	Расчет	Процентиль 25% (Q1)	Медиана	Процентиль 75% (Q3)
ВМКН (ФОН-1), с	Ts-Tm	52,5	58	64
ВМКН (ОРТОСТАЗ), с		50	54	58,5
ВМКН (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), с		54	61	65
ВМКН (ФОН-2), с		51	58	62
РИ (ФОН-1), Ом	As	0,054	0,07	0,085
РИ (ОРТОСТАЗ), Ом		0,051	0,066	0,077
РИ (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), Ом		0,057	0,077	0,088
РИ (ФОН-2), Ом		0,051	0,075	0,082
ДДИ (ФОН-1), %	[(Ad-Ai)/As] * 100%	10	14	19
ДДИ (ОРТОСТАЗ), %		13	20	30,5
ДДИ (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), %		9	14	17
ДДИ (ФОН-2), %		9	15	18
АДС (ФОН-1), мм. рт. ст.	—	120,7	129,5	142,2
АДС (ОРТОСТАЗ)		114	123,5	135
АДС (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), мм. рт. ст.		114,5	122	133,2
АДС (ФОН-2), мм. рт. ст.		113,7	126,5	134,2
АДД (ФОН-1), мм. рт. ст.	—	64	69,5	76,25
АДД (ОРТОСТАЗ), мм. рт. ст.		67,75	76	80
АДД (ПОСЛЕ ОРТОСТАЗА), мм. рт. ст.		62	68,5	72
АДД (ФОН-2), мм. рт. ст.		59,5	68,5	72

Примечание: АБКН — амплитуда быстрого кровенаполнения, АДД — диастолическое артериальное давление, АДС — систолическое артериальное давление, БИ — базовый импеданс, ВБКН — время быстрого кровенаполнения, ВМКН — время медленного кровенаполнения, ВМСН — время достижения максимальной скорости наполнения, ВМСН/RR — нормализованное к продолжительности сердечного цикла время достижения максимальной скорости наполнения, ДДИ — дикрото-диастолический индекс, МУ — модуль упругости, ПЭС — показатель эластичности сосудов артериального русла, РИ — реографический индекс.

Table 1. Rheogram indicators of central blood flow during a short-term passive orthostatic test

Indicators	Calculation	Q1	Median	Q3
ARBF (BACKGROUND-1), Ом	Am	26.1	33.8	39.75
ARBF (ORTHOSTASIS), Ом		24.3	32.5	38
ARBF (AFTER ORTHOSTASIS), Ом		26.6	36	41.75
ARBF (BACKGROUND-2), Ом		24.7	33.9	38.6
BI (BACKGROUND-1), Ом	—	226.7	255.9	293.3
BI (ORTHOSTASIS), Ом		220.9	250.9	290.6
BI (AFTER ORTHOSTASIS), Ом		222.2	247.9	286
BI (BACKGROUND-2), Ом		216.9	248.7	284.6
ME (BACKGROUND-1), %	(TMFS/RR) * 100%	12	13	14
ME (ORTHOSTASIS), %		14	16	17.5
ME (AFTER ORTHOSTASIS), %		12	13	15
ME (BACKGROUND-2), %		11	12	14
IEAVAVEI (BACKGROUND-1), %	(TSBF / TRBF) * 100%	102.5	111	123
IEAVAVEI (ORTHOSTASIS), %		94.5	104	111.5
IEAVAVEI (AFTER ORTHOSTASIS), %		103.5	115	122
IEAVAVEI (BACKGROUND-2), %		98.5	108	116.5

Table 1. Completion

Indicators	Calculation	Q1	Median	Q3
TRBF (BACKGROUND-1), sec	$T_m - T_a$	48.5	51	54
TRBF (ORTHOSTASIS), sec		51	54	56.5
TRBF (AFTER ORTHOSTASIS), c		49	52	54.5
TRBF (BACKGROUND-2), sec		49	53	55
TSBF (BACKGROUND-1), sec	$T_s - T_m$	52.5	58	64
TSBF (ORTHOSTASIS), sec		50	54	58.5
TSBF (AFTER ORTHOSTASIS), sec		54	61	65
TSBF (BACKGROUND-2), sec		51	58	62
RI (BACKGROUND-1), Om	As	0.054	0.07	0.085
RI (ORTHOSTASIS), Om		0.051	0.066	0.077
RI (AFTER ORTHOSTASIS), Om		0.057	0.077	0.088
RI (BACKGROUND-2), Om		0.051	0.075	0.082
DDI (BACKGROUND-1), %	$[(Ad - Ai) / As] * 100\%$	10	14	19
DDI (ORTHOSTASIS), %		13	20	30.5
DDI (AFTER ORTHOSTASIS), %		9	14	17
DDI (BACKGROUND-2), %		9	15	18
SYS (BACKGROUND-1), mmHg	—	120.7	129.5	142.2
SYS (ORTHOSTASIS), mmHg		114	123.5	135
SYS (AFTER ORTHOSTASIS), mmHg		114.5	122	133.2
SYS (BACKGROUND-2), mmHg		113.7	126.5	134.2
DIA (BACKGROUND-1), mmHg	—	64	69.5	76.25
DIA (ORTHOSTASIS), mmHg		67.75	76	80
DIA (AFTER ORTHOSTASIS), mmHg		62	68.5	72
DIA (BACKGROUND-2), mmHg		59.5	68.5	72

Note: ARBF — the amplitude of rapid blood filling, BI — base impedance, DDI — dicrotic and diastolic index, DIA — diastolic arterial pressure, AVEI — arterial vessel elasticity index, ME — modulus of elasticity, RI — rheographic index, SYS — systolic blood pressure, TMFS — time to maximum filling speed, TMFS/RR — time to maximum filling speed normalized to cardiac cycle time, TRBF — time of rapid blood filling, TSBF — time of slow blood filling.

Выявлено, что при переводе испытуемого из горизонтального положения в вертикальное амплитуда быстрого кровенаполнения (АБКН) снижалась, а затем значимо повышалась при возвращении испытуемого в исходное горизонтальное положение «После ортостаза» по сравнению с функциональным состоянием «Ортостаз», что может свидетельствовать об увеличении скорости и интенсивности кровенаполнения сосудов головного мозга. После пятиминутного отдыха в функциональном состоянии «Фон-2» амплитуда быстрого кровенаполнения снижалась относительно функционального состояния «Фон-1» (табл. 2).

Базовый импеданс (БИ) при переводе испытуемого в вертикальное положение из горизонтального значимо снижался, что может отражать уменьшение кровенаполнения головного мозга и сопротивления его тканей. При возвращении

исследуемого в горизонтальное состояние данный показатель был значимо ниже, чем в вертикальном состоянии. Базовый импеданс продолжал уменьшаться, и в функциональном состоянии «Фон-2» был значительно ниже, чем в исходном горизонтальном состоянии «Фон-1» (табл. 2).

При вертикализации испытуемого модуль упругости (МУ) значимо увеличивался, что может свидетельствовать об увеличении эластико-тонических свойств мозговых сосудов под действием гравитации. При возвращении исследуемого в исходное горизонтальное состояние данный показатель значимо снижался по сравнению с вертикальным состоянием, причем модуль упругости значимо ниже после пятиминутного отдыха в функциональном состоянии «Фон-2» в сравнении с «Фон-1», что, как мы полагаем, отражает компенсацию за счет изменения физических свойств сосудов (табл. 2).

Табл. 2. Достоверность отличий показателей реограммы центрального кровотока при проведении кратковременной пассивной ортостатической пробы

Достоверность отличий		
Показатели	Z	p
АБКН (Ф1)-АБКН (ОРТО)	-0,899	0,368
АБКН (ПОСЛЕ ОРТО)-АБКН (ОРТО)	-2,517	0,011
АБКН (Ф2)-АБКН (Ф1)	-0,218	0,826
БИ (Ф1)-БИ (ОРТО)	-2,206	0,02
БИ (ПОСЛЕ ОРТО)-БИ (ОРТО)	-2,9	0,003
БИ (Ф2)-БИ (Ф1)	-3,294	0,0009
МУ (Ф1)-МУ (ОРТО)	-4,913	0,0000008
МУ (ПОСЛЕ ОРТО)-МУ (ОРТО)	-4,374	0,00001
МУ (Ф2)-МУ (Ф1)	-2,55	0,01
ПЭС (Ф1)-ПЭС (ОРТО)	-4,067	0,00004
ПЭС (ПОСЛЕ ОРТО)-ПЭС (ОРТО)	-4,464	0,000008
ПЭС (Ф2)-ПЭС (Ф1)	-1,969	0,048
ВБКН (Ф1)-ВБКН (ОРТО)	-3,031	0,002
ВБКН (ПОСЛЕ ОРТО)-ВБКН (ОРТО)	-1,825	0,067
ВБКН (Ф2)-ВБКН (Ф1)	-1,87	0,061
ВМКН (Ф1)-ВМКН (ОРТО)	-3,084	0,002
ВМКН (ПОСЛЕ ОРТО)-ВМКН (ОРТО)	-4,133	0,00003
ВМКН (Ф2)-ВМКН (Ф1)	-1,740	0,081
РИ (Ф1)-РИ (ОРТО)	-1,967	0,049
РИ (ПОСЛЕ ОРТО)-РИ (ОРТО)	-2,965	0,003
РИ (Ф2)-РИ (Ф1)	-0,581	0,56
ДДИ (Ф1)-ДДИ (ОРТО)	-3,067	0,002
ДДИ (ПОСЛЕ ОРТО)-ДДИ (ОРТО)	-2,999	0,002
ДДИ (Ф2)-ДДИ (Ф1)	-1,335	0,181
АДД (Ф1)-АДД (ОРТО)	-3,33	0,0008
АДД (ПОСЛЕ ОРТО)-АДД (ОРТО)	-5,10	0,0000003
АДД (Ф2)-АДД (Ф1)	-3,73	0,0001
АДС (Ф1)-АДС (ОРТО)	-4,76	0,000001
АДС (ПОСЛЕ ОРТО)-АДС (ОРТО)	-2,15	0,03
АДС (Ф2)-АДС (Ф1)	-4,43	0,000009

Table 2. Reliability of differences in rheogram indicators of central blood flow during a short-term passive orthostatic test

The reliability of the differences		
Indicators	Z	p
ARBF (BACKGROUND-1)-ARBF (ORTHOSTASIS)	-0.899	0.368
ARBF (AFTER ORTHOSTASIS)-ARBF (ORTHOSTASIS)	-2.517	0.011
ARBF (BACKGROUND-2)-ARBF (BACKGROUND-1)	-0.218	0.826
BI (BACKGROUND-1)-BI (ORTHOSTASIS)	-2.206	0.02
BI (AFTER ORTHOSTASIS)-BI (ORTHOSTASIS)	-2.9	0.003
BI (BACKGROUND-2)-BI (BACKGROUND-1)	-3.294	0.0009
ME (BACKGROUND-1)-ME (ORTHOSTASIS)	-4.913	0.0000008
ME (AFTER ORTHOSTASIS)-ME (ORTHOSTASIS)	-4.374	0.00001

Table 2. Completion

The reliability of the differences		
Indicators	Z	P
ME (BACKGROUND-2)-ME (BACKGROUND-1)	-2.55	0.01
IEAVAVEI (BACKGROUND-1)-AVEI (ORTHOSTASIS)	-4.067	0.00004
IEAVAVEI (AFTER ORTHOSTASIS)-AVEI (ORTHOSTASIS)	-4.464	0.000008
IEAVAVEI (BACKGROUND-2)-AVEI (BACKGROUND-1)	-1.969	0.048
TRBF (BACKGROUND-1)-TRBF (ORTHOSTASIS)	-3.031	0.002
TRBF (AFTER ORTHOSTASIS)-TRBF (ORTHOSTASIS)	-1.825	0.067
TRBF (BACKGROUND-2)-TRBF (BACKGROUND-1)	-1.87	0.061
TSBF (BACKGROUND-1)-TSBF (ORTHOSTASIS)	-3.084	0.002
TSBF (AFTER ORTHOSTASIS)-TSBF (ORTHOSTASIS)	-4.133	0.00003
TSBF (BACKGROUND-2)-TSBF (BACKGROUND-1)	-1.740	0.081
RI (BACKGROUND-1)- RI (ORTHOSTASIS)	-1.967	0.049
RI (AFTER ORTHOSTASIS)-RI (ORTHOSTASIS)	-2.965	0.003
RI (BACKGROUND-2)-RI (BACKGROUND-1)	-0.581	0.56
DDI (BACKGROUND-1)-DDI (ORTHOSTASIS)	-3.067	0.002
DDI (AFTER ORTHOSTASIS)-DDI (ORTHOSTASIS)	-2.999	0.002
DDI (BACKGROUND-2)-DDI (BACKGROUND-1)	-1.335	0.181
DIA (BACKGROUND-1)-DIA (ORTHOSTASIS)	-3.33	0.0008
DIA (AFTER ORTHOSTASIS)-DIA (ORTHOSTASIS)	-5.10	0.0000003
DIA (BACKGROUND-2)-DIA (BACKGROUND-1)	-3.73	0.0001
SYS (BACKGROUND-1)-SYS (ORTHOSTASIS)	-4.76	0.000001
SYS (AFTER ORTHOSTASIS)- SYS (ORTHOSTASIS)	-2.15	0.03
SYS (BACKGROUND-2)-SYS (BACKGROUND-1)	-4.43	0.000009

Показатель эластичности сосудов артериального русла (ПЭС) значимо снижался при переводе испытуемого из горизонтального состояния в вертикальное, что может характеризовать уменьшение эластичности и тонуса сосудов артериального русла, кровоснабжающих мозг. При возвращении испытуемого в исходное горизонтальное состояние показатель эластичности сосудов артериального русла значимо повышался по сравнению с «Ортостазом». В функциональном состоянии «Фон-2» ПЭС значительно ниже, чем в «Фон-1» (табл. 2).

Время быстрого кровенаполнения (ВБКН) при переводе испытуемого из горизонтального состояния в вертикальное значимо увеличивалось, что, возможно, характеризует повышение тонуса крупных мозговых артерий и увеличение времени для расширения просвета артерии при изменении пульсового давления крови под влиянием вертикализации. При возвращении стола в горизонтальное положение ВБКН снижалось и возвращалось в исходное состояние (табл. 2).

Время медленного кровенаполнения (ВМКН) значимо снижалось при вертикализации испытуемого, что может свидетельствовать об уменьшении тонуса артерий среднего и мелкого калибра (артерий сопротивления). При возвращении испытуемого в горизонтальное положение «После ортостаза» ВМКН значимо повышалось по сравнению с функциональным состоянием «Ортостаз» (табл. 2).

При изменении положения тела испытуемого на вертикальное реографический индекс (РИ) значимо снижался, что свидетельствует о снижении наполнения мозговых сосудов. При переводе испытуемого в исходное положение лежа «После ортостаза» реографический индекс значимо повышался в сравнении с «Ортостазом» (табл. 2).

При вертикализации испытуемого диастолический индекс (ДДИ) значимо увеличивался по сравнению «Фон-1», что может указывать на интенсивный отток крови из мозговых сосудов. При возвращении испытуемого в исходное положение лежа индекс значительно

уменьшался по сравнению с функциональным состоянием во время «Ортостаза» (табл. 2).

Систолическое артериальное давление (АДС) значительно уменьшилось при переводе испытуемого из положения лежа в положение стоя, а затем при возвращении в состояние лежа «После ортостаза» значительно повысилось по сравнению с функциональным состоянием «Ортостаз», что может отражать уменьшение тонуса сосудов головного мозга в процессе вертикализации. Систолическое давление значительно ниже в «Фон-2», чем в «Фон-1», что, возможно, связано с расширением периферических сосудов в процессе отдыха в горизонтальном состоянии (табл. 2).

Диастолическое артериальное давление (АДД) претерпело обратные изменения: значительно возросло в состоянии стоя «Ортостаз» в сравнении с состоянием лежа «Фон-1», а затем в функциональном состоянии «После Ортостаза» значительно снизилось по сравнению с функциональным состоянием «Ортостаз», что, возможно, связано с повышенной резистентностью периферических кровеносных сосудов в вертикальном положении, а также уменьшением величины венозного возврата после вертикализации. Диастолическое давление было значительно ниже в «Фон-2», чем в «Фон-1», что, возможно, связано с расширением периферических сосудов во время отдыха в горизонтальном положении (табл. 2).

Обсуждение результатов

В нашем исследовании мы изучили центральный кровоток в покое (исходном горизонтальном состоянии), а также рассмотрели динамику изменения кровотока при переводе испытуемого в вертикальное состояние и из вертикального состояния в горизонтальное.

Нами выявлено, что при переводе испытуемого из горизонтального положения в вертикальное происходит увеличение жесткости и тонуса крупных мозговых сосудов (значимо повышались МУ, ДДИ) при уменьшении эластичности и тонуса стенок артерии среднего и мелкого калибра (значимо снижались БИ, ПЭС и РИ). Наступает снижение скорости и интенсивности кровенаполнения притекающих сосудов (значимо снижалось ВМКН) при увеличении скорости оттока от головного мозга (значимо повышалось ВБКН). Следовательно, снижение кровоснабжения головного мозга связано, в первую очередь, с функциональными свойствами крупных мозговых сосудов, скоростью и интенсивностью кровотока. Сосуды среднего и мелкого калибра участвуют в изменении кровоснабжения головного мозга компенсаторно. Однако нервная

и гуморальная регуляция также играют важную роль в поддержании адекватного кровоснабжения головного мозга при ортопробе. Активация симпатической нервной системы при переводе испытуемого в вертикальное положение приводит к сужению сосудов, что способствует перераспределению крови в жизненно важные органы. Гормоны, такие как адреналин и норадреналин, влияют на сосудистый тонус, усиливая вазоконстрикцию. Эти механизмы обеспечивают быструю и эффективную реакцию сосудистой системы на изменения положения тела, предотвращая гипоксию головного мозга и поддерживая его нормальное функционирование.

Таким образом, изменение угла наклона напрямую влияет на циркуляцию крови, что обусловливается гравитационными изменениями в потоке крови (Герасимова и др. 2024а; Фролов и др. 2018). Перемещение испытуемого из горизонтального состояния в вертикальное способствует развитию начальных гравитационных эффектов, а затем вторичных компенсаторных реакций. Активная компенсация будет характеризоваться смягчением первичных изменений в кровообращении, что, в свою очередь, способствует поддержанию гомеостаза в системе кровообращения (Герасимова и др. 2023а; 2023б; Хеймец и др. 2017). Далее следует этап пассивной коррекции. Тонус периферических артерий и вен нижних конечностей растет, при этом тонус мозговых артерий активно снижается, что связано с уменьшением центрального венозного давления на уровне аортальной рефлексогенной зоны (Косякова и др. 2021; Чепчерук и др. 2018).

Недавние исследования показали, что артериальная гемодинамика человека реагирует на ортостатическое воздействие, увеличивая сопротивление периферическому кровотоку. Это ограничивает приток крови к сосудам конечностей и помогает сохранить кровоснабжение головного мозга (Герасимова и др. 2024а; Семилетова 2024).

АДС значительно уменьшилось при переводе испытуемого из положения лежа в положение стоя, а затем при возвращении в состояние лежа «После ортостаза» значительно повысилось по сравнению с функциональным состоянием «Ортостаз», что может отражать уменьшение тонуса сосудов головного мозга в процессе вертикализации. АДД претерпевает обратные изменения: значительно возросло в состоянии стоя «Ортостаз» в сравнении с состоянием лежа «Фон-1», а затем в функциональном состоянии «После Ортостаза» значительно снизилось по сравнению с функциональным состоянием «Ортостаз». Это, возможно, связано с повышенной

резистентностью периферических кровеносных сосудов в вертикальном положении, а также уменьшением величины венозного возврата после вертикализации, что подтверждается многими авторами. Гравитация способствует перераспределению крови в центральные сосуды из периферических, увеличивая общее периферическое сопротивление. Активность сосудодвигательного центра способствует предупреждению отёков в ногах и поддержанию артериального давления (Губарева и др. 2021). Во время ортостатической пробы у человека происходит уменьшение объёма крови, который сердце выбрасывает за одно сокращение. Это приводит к снижению систолического артериального давления и повышению диастолического (Аверьянова, Максимов 2018; Дороговцев, Гречко 2017; Якимова 2016). Увеличение диастолического давления связано с сужением сосудов и ростом общего периферического сосудистого сопротивления, что объясняется нейрогенной и миогенной активностью, влиянием катехоламинов на α -адренорецепторы. Эти механизмы регуляции артериального давления могут функционировать как совместно, так и автономно.

Другими словами, при смене положения тела из горизонтального на вертикальное все физиологические системы организма стремятся обеспечить мозговой кровотоком (Борт, Ларькин 2014; Сухоставцева и др. 2023).

Выводы

1. Результаты исследования центрального кровотока при проведении кратковременной пассивной ортостатической пробы между горизонтальным и вертикальным состоянием испытуемого: значимо снижались базовый импеданс, показатель эластичности сосудов артериального русла, время медленного кровенаполнения и реографический индекс; значимо повышались модуль упругости, время быстрого кровенаполнения, дикрото-диастолический индекс.

2. При переводе исследуемых из горизонтального положения в вертикальное кровь под действием силы тяжести устремляется к ногам, что приводит к значимому снижению систолического артериального давления; в ответ на снижение АД происходит значимое повышение диастолического артериального давления, что позволяет поддерживать адекватное кровоснабжение головного мозга и других жизненно важных органов. При возвращении в горизонтальное состояние происходит обратное перераспределение крови, венозный возврат к серд-

цу увеличивается, что характеризуется значимым повышением АДС и значимым снижением АДД.

3. В процессе перевода человека из положения лёжа в положение стоя происходит активация комплексной реакции системы кровообращения, направленная на сохранение кровоснабжения головного мозга. В норме в положении стоя компенсаторные процессы обеспечивают достаточную перфузию верхней части тела, и прежде всего головного мозга. Выраженные изменения кровотока в мозговых сосудах в ответ на кратковременную пассивную вертикализацию испытуемого могут быть механизмом централизации кровообращения при гравитационном стрессе.

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

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого».

Ethics Approval

The study was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Вклад авторов

- а. Герасимова Мария Андреевна — сбор и обработка материала, написание текста;
- б. Семилетова Вера Алексеевна — научное руководство, редактирование текста;
- в. Дорохов Евгений Владимирович — научное руководство, доработка текста.

Author Contributions

- a. Maria A. Gerasimova — data collection and processing, manuscript writing;
- b. Vera A. Semiletova — scientific guidance, manuscript editing;
- c. Evgeny V. Dorokhov — scientific guidance, manuscript revision.

Литература

- Аверьянова, И. В., Максимов, А. Л. (2018) Перестройка показателей кардиоритма и гемодинамики при ортостатической пробе у юношей-европеоидов г. Магадана. *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*, № 3, с. 112–119.
- Бапинаев, А. А. (2022) К вопросу о реакции сердечно-сосудистой системы на гравитационные изменения. В кн.: Г. Ю. Гуляев (ред.). *Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей LIX Международной научно-практической конференции*. Пенза: Наука и Просвещение, с. 146–152.
- Борт, А. А., Ларькин, В. И. (2014) Показатели гемодинамики у пациентов с вазовагальными синкопальными состояниями при длительной пассивной ортостатической пробе. *Universum: медицина и фармакология*, № 2 (3). [Электронный источник]. URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/985> (дата обращения 03.10.2024).
- Герасимова, М. А., Карпикова, Т. С., Семилетова, В. А., Дорохов, Е. В. (2023а) Особенности мозгового кровотока при проведении пассивной ортостатической пробы у взрослых здоровых лиц. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: ВВМ, с. 338–339.
- Герасимова, М. А., Карпикова, Т. С., Семилетова, В. А. и др. (2024а) Изменения центрального кровотока при пассивной ортостатической пробе у взрослых здоровых лиц. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, т. 21, № 1, с. 26–29. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-26-29>
- Герасимова, М. А., Семилетова, В. А., Дорохов, Е. В. (2024b) Изменения центрального кровотока при проведении пассивной ортостатической пробы у взрослых здоровых лиц. *Российский кардиологический журнал*, т. 29, № 6S, с. 24–25.
- Герасимова, М. А., Семилетова, В. А., Дорохов, Е. В. (2024с) Исследование мозгового кровотока при пассивной ортостатической пробе у взрослых здоровых лиц. В кн.: В. В. Зинчук (ред.). *Межвузовский научный симпозиум с международным участием, посвященный 110-летию со дня рождения члена-корреспондента НАН Беларуси Н. И. Аринчина: сборник материалов*. Гродно: Изд-во Гродненского государственного медицинского университета, с. 44–47.
- Герасимова, М. А., Семилетова, В. А., Карпикова, Т. С., Дорохов, Е. В. (2023b) Изменения мозгового кровотока при проведении пассивной ортостатической пробы у здоровых людей. В кн.: *Агаджаньяновские чтения: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, с. 80–83.
- Гончарова, Н. Ю., Батищева, Г. А., Дулова, Н. А. (2017) Особенности системного гемодинамического ответа при проведении пассивной ортостатической пробы. В кн.: *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием*. Воронеж: Истоки, с. 1454–1456.
- Губарева, Е. Ю., Фатенков, О. В., Губарева, И. В. и др. (2021) Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*, т. 26, № 1S, с. 41–49. <https://doi.org/10.15829/560-4071-2021-4221>
- Дороговцев, В. Н., Гречко, А. В. (2017) Значение ортостатических изменений кровообращения в развитии сосудистых нарушений. *Клиническая медицина*, т. 95, № 11, с. 977–986.
- Косякова, Н. И., Прохоренко, И. Р., Радзюкевич, Я. В. и др. (2021) *Структурные и функциональные нарушения в микроциркуляторном русле при эндокринной патологии: методические рекомендации по внедрению результатов научно-поисковой работы*. М.: Академия Естествознания, 32 с. <https://doi.org/10.17513/np.463>
- Котов, А. Н., Катунцев, В. П., Сухоставцева, Т. В., Баранов, В. М. (2024) К вопросу об оценке ортостатической устойчивости организма человека. *Аэрокосмическая и экологическая медицина*, т. 58, № 1, с. 118–125. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2024-58-1-118-125>
- Лесова, Е. М., Самойлов, В. О., Филиппова, Е. Б. (2017) Зависимость сосудистых реакций от баланса регуляторных влияний на сердечный ритм при выполнении ортостатической пробы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, № 1 (57), с. 101–104.
- Мельников, А. А., Попов, С. Г., Николаев, Д. В. (2013) Биоимпедансный анализ депонирования крови в периферических регионах во время тилт-теста у спортсменов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, т. 12, № 4 (48), с. 61–69.
- Самойлов, В. О., Лесова, Е. М., Голубев, В. Н. и др. (2017) Сосудистые реакции на гравитационные воздействия в условиях снижения концентрации кислорода. В кн.: *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием*. Воронеж: Истоки, с. 2464–2466.
- Семилетова, В. А. (2024) Изменения центрального кровотока по параметрам реограммы у взрослого здорового человека под влиянием спелеоклимата. *Российский кардиологический журнал*, т. 29, № S6, с. 70.
- Скуратова, Н. А. (2017) Оценка приспособительных реакций системы кровообращения и артериального давления при использовании пассивной ортостатической пробы у детей. В кн.: *Артериальная гипертензия*

- 2017 как междисциплинарная проблема: сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. Уфа: ИнтерМедсервис, с. 63–64.
- Сухоставцева, Т. В., Котов, А. Н., Катунцев, В. П., Баранов, В. М. (2023) Оценка степени напряжения функционирования сердечно-сосудистой системы при проведении ортостатической пробы. В кн.: *XLVII Академические чтения по космонавтике 2023: сборник тезисов, посвященный памяти академика С. П. Королева и других выдающихся отечественных ученых — пионеров освоения космического пространства*. Т. 4. М.: Изд-во Московского государственного технического университета им. Н. Э. Баумана, с. 67–69.
- Фролов, В. М., Сушкова, И. Э., Ильина, С. В., Чеснакова, Т. В. (2018) Оценка параметров центральной гемодинамики при пассивной ортостатической пробе в выявлении предикторов артериальной гипертензии. В кн.: *Артериальная гипертензия 2018 года на перекрестке мнений: тезисы XIV Всероссийского конгресса*. М.: ИнтерМедсервис, с. 60.
- Хеймец, Г. И., Певзнер, А. В., Рогоза, А. Н., Голицын, С. П. (2017) Пятиминутная пассивная ортостатическая проба в алгоритме обследования больных с обмороками. *Кардиологический вестник*, т. 12, № 3, с. 70–74.
- Чепчерук, О. Г., Глуховской, Д. В., Наумов, К. М., Золотарева, Н. А. (2018) Пассивная ортостатическая проба в диагностике синкопальных состояний. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, № S3, с. 114–116.
- Шаханова, А. В., Гречишкина, С. С. (2015) *Студенческий спорт, адаптация, кардиореспираторная система*. Майкоп: Изд-во Адыгейского государственного университета, 155 с.
- Якимова, Е. А. (2016) Влияние функционального состояния сердечно-сосудистой системы на физическую работоспособность спортсменов. *Вестник науки и творчества*, № 7 (7), с. 344–351.
- Konkabaeva, A. E., Rasol, M. (2016) Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy studentov s razlichnym urovnem trenirovannosti [The functional state of the cardiovascular system of students with different levels of physical fitness]. *European Journal of Physical Education and Sport*, vol. 11, no. 1, pp. 10–16. <https://doi.org/10.13187/ejpe.2016.11.10>

References

- Averyanova, I. V., Maksimov, A. L. (2018) Perestrojka pokazatelej kardioritma i gemodinamiki pri ortostaticheskoy probe u yunoshej-evropeoidov g. Magadana [Heart rate and hemodynamic changes at orthostatic test demonstrated by young Caucasoid male residents of Magadan city]. *Vestnik Severo-Vostochnogo nauchnogo tsentra DVO RAN — The Bulletin of the North-East Scientific Center*, no. 3, pp. 112–119. (In Russian)
- Варинаев, А. А. (2022) К вопросу о реакции сердечно-сосудистой системы на гравитационные изменения [On the question of the reaction of the cardiovascular system to changes in gravity]. In: G. Yu. Gulyaev (ed.). *Fundamental'nye i prikladnye nauchnye issledovaniya: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii. Sbornik statej LIX Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii [Fundamental and applied scientific research: Current problems, achievements and innovations. Collection of articles of the LIX International scientific and practical conference]*. Penza: Nauka i Prosveshchenie Publ., pp. 146–152. (In Russian)
- Bort, A. A., Larkin, V. I. (2014) Pokazateli gemodinamiki u patsientov s vazovagal'nymi sinkopal'nymi sostoyaniyami pri dlitel'noj passivnoj ortostaticheskoy probe [Hemodynamics in patients with vasovagal syncope during tilt table testing]. *Universum: meditsina i farmakologiya*, no. 2 (3). [Online]. Available at: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/985> (accessed 03.10.2024). (In Russian)
- Чепчерук, О. Г., Глуховской, Д. В., Наумов, К. М., Золотарева, Н. А. (2018) Pассивная ортостатическая проба в диагностике синкопальных состояний [Passive orthostatic test in the diagnosis of syncopal conditions]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, no. S3, pp. 114–116. (In Russian)
- Dorogovtsev, V. N., Grechko, A. V. (2017) Znachenie ortostaticheskikh izmenenij krovoobrashcheniya v razvitiy sosudistyx narushenij [The role of orthostatic circulatory changes in the development of vascular disorders]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine (Russian Journal)*, vol. 95, no. 11, pp. 977–986. (In Russian)
- Frolov, V. M., Sushkova, I. E., Il'ina, S. V., Chesnakova, T. V. (2018) Otsenka parametrov tsentral'noj gemodinamiki pri passivnoj ortostaticheskoy probe v vyyavlenii prediktorov arterial'noj gipertenzii [Assessment of central hemodynamics parameters using a passive orthostatic test in the detection of predictors of arterial hypertension]. In: *Arterial'naya gipertoniya 2018 na perekrestke mnenij: tezisy XIV Vserossijskogo kongressa [Arterial hypertension in 2018 at the junction of opinions: Abstracts of the XIV All-Russian congress]*. Moscow: InterMedservis Publ., p. 60. (In Russian)
- Gerasimova, M. A., Karpikova, T. S., Semiletova, V. A., Dorokhov, E. V. (2023a) Osobennosti mozgovogo krovotoka pri provedenii passivnoj ortostaticheskoy proby u vzroslykh zdorovykh lits [Features of cerebral blood flow during a passive orthostatic test in healthy adults]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV s'ezda fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Materials of the XXIV congress of the I. P. Pavlov Physiological Society with international participation]*. Saint Petersburg: VVM Publ., pp. 338–339. (In Russian)
- Gerasimova, M. A., Karpikova, T. S., Semiletova, V. A. et al. (2024a) Izmeneniya tsentral'nogo krovotoka pri passivnoj ortostaticheskoy probe u vzroslykh zdorovykh lits [Changes in central blood flow during passive orthostatic

- testing in healthy adults]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta — Journal of Volgograd State Medical University*, vol. 21, no. 1, pp. 26–29. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-26-29> (In Russian)
- Gerasimova, M. A., Semiletova, V. A., Dorokhov, E. V. (2024b) Izmeneniya tsentral'nogo krovotoka pri provedenii passivnoj ortostaticheskoy proby u vzroslykh zdorovykh lits [Changes in central blood flow during passive orthostatic testing in healthy adults]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal — Russian Journal of Cardiology*, vol. 29, no. 6S, pp. 24–25. (In Russian)
- Gerasimova, M. A., Semiletova, V. A., Dorokhov, E. V. (2024c) Issledovanie mozgovogo krovotoka pri passivnoj ortostaticheskoy probe u vzroslykh zdorovykh lits [Examination of cerebral blood flow during passive orthostatic examination in healthy adults]. In: V. V. Zinchuk (ed.). *Mezhvuzovskij nauchnyj simpozium s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennyj 110-letiyu so dnya rozhdeniya chlena-korrespondenta NAN Belarusi N. I. Arinchina: sbornik materialov [Interuniversity scientific symposium with international participation dedicated to the 110th anniversary of the birth of corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus N. I. Arinchin: Collection of materials]*. Grodno: Grodno State Medical University Publ., pp. 44–47. (In Russian)
- Gerasimova, M. A., Semiletova, V. A., Karpikova, T. S., Dorohov, E. V. (2023b) Izmeneniya mozgovogo krovotoka pri passivnoj ortostaticheskoy probe u vzroslykh zdorovykh lits [Changes in cerebral blood flow in passive orthostatic sample in adult healthy individuals]. In: *Agadzhanovskie chteniya: materialy IV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem [Aghajanian readings: Materials of the IV All-Russian scientific and practical conference with international participation]*. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia Publ., pp. 80–83. (In Russian)
- Goncharova, N. Yu., Batishcheva, G. A., Dulova, N. A. (2017) Osobennosti sistemnogo gemodinamicheskogo otveta pri provedenii passivnoj ortostaticheskoy proby [Peculiarities of systemic hemodynamic response in passive orthostatic test]. In: *Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the XXIII congress of the I. P. Pavlov Physiological Society with international participation]*. Voronezh: Istoki Publ., pp. 1454–1456. (In Russian)
- Gubareva, E. Yu., Fatenkov, O. V., Gubareva, I. V. et al. (2021) Ortostaticheskaya arterial'naya gipertenziya v stratifikatsii serdechno-sosudistogo riska u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu [Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal — Russian Journal of Cardiology*, vol. 26, no. 1S, pp. 41–49. <https://doi.org/10.15829/560-4071-2021-4221> (In Russian)
- Kheymets, G. I., Pevzner, A. V., Rogoza, A. N., Golitsyn, C. P. (2017) Pyatiminutnaya passivnaya ortostaticheskaya proba v algoritme obsledovaniya bol'nykh s obmorokami [A five-minute tilt table test as part of diagnostic algorithm of syncope]. *Kardiologicheskij vestnik — Russian Cardiology Bulletin*, vol. 12, no. 3, pp. 70–74. (In Russian)
- Konkabaeva, A. E., Rasol, M. (2016) Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy studentov s razlichnym urovnem trenirovannosti [The functional state of the cardiovascular system of students with different levels of physical fitness]. *European Journal of Physical Education and Sport*, vol. 11, no. 1, pp. 10–16. <https://doi.org/10.13187/ejpe.2016.11.10> (In English)
- Kosyakova, N. I., Prokhorenko, I. R., Radzyukevich, Ya. V. (2021) *Strukturnye i funktsional'nye narusheniya v mikrotsirkulyatornom rusle pri endokrinnoj patologii: metodicheskie rekomendatsii po vnedreniyu rezul'tatov nauchno-poiskovoy raboty [Structural and functional disorders in the microcirculatory bed in endocrine pathology: Methodological recommendations for implementation of the results of scientific research]*. Moscow: Academy of Natural History Publ., 32 p. <https://doi.org/10.17513/np.463> (In Russian)
- Kotov, A. N., Katuntsev, V. P., Sukhostavtseva, T. V., Baranov, V. M. (2024) K voprosu ob otsenke ortostaticheskoy ustojchivosti organizma cheloveka [On the assessment of human body orthostatic tolerance]. *Aerokosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina — Aerospace and Environmental Medicine*, vol. 58, no. 1, pp. 118–125. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2024-58-1-118-125> (In Russian)
- Lesova, E. M., Samoilov, V. O., Filippova, E. B. (2017) Zavisimost' sosudistyx reaktsiy ot balansa regulatorynykh vliyaniy na serdechnyj ritm pri vypolnenii ortostaticheskoy proby [The dependence of vascular responses during orthostatic test on balance regulatory influences on heart rate]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, no. 1 (57), pp. 101–104. (In Russian)
- Melnikov, A. A., Popov, S. G., Nikolaev, D. V. (2013) Bioimpedansnyj analiz deponirovaniya krovi v perifericheskikh regionakh vo vremya tilt-testa u sportsmenov [Bioimpedance analysis of blood pooling in peripheral regions of the body during tilt-test in athletes]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya — Regional Blood Circulation and Microcirculation*, vol. 12, no. 4 (48), pp. 61–69. (In Russian)
- Samoilov, V. O., Lesova, E. M., Golubev, V. N. et al. (2017) Sosudistye reaktsii na gravitatsionnye vozdeystviya v usloviyakh snizheniya kontsentratsii kisloroda [Ascular responses to gravitational effects in the conditions of declining oxygen concentration]. In: *Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the XXIII congress of the I. P. Pavlov Physiological Society with international participation]*. Voronezh: Istoki Publ., pp. 2464–2466. (In Russian)
- Semiletova, V. A. (2024) Izmeneniya tsentral'nogo krovotoka po parametram reogrammy u vzroslogo zdorovogo cheloveka pod vliyaniem speleoklimata [Changes in central blood flow according to rheogram parameters

- in an adult healthy person under the influence of speleoclimate]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal — Russian Journal of Cardiology*, vol. 29, no. S6, p. 70. (In Russian)
- Shakhanova, A. V., Grechishkina, S. S. (2015) *Studencheskij sport, adaptatsiya, kardiorespiratornaya [Student sports, adaptation, cardiorespiratory system]*. Maikop: Adyghe State University Publ., 155 p. (In Russian)
- Skuratova, N. A. (2017) Otsenka prisposobitel'nykh reaktsij sistemy krovoobrashcheniya i arterial'nogo davleniya pri ispol'zovanii passivnoj ortostaticheskoy proby u detej [Assessment of adaptive reactions of the circulatory system and blood pressure when using a passive orthostatic test in children]. In: *Arterial'naya gipertoniya 2017 kak mezhdistsiplinarnaya problema: sbornik tezisov XIII Vserossijskogo kongressa [Arterial hypertension 2017 as an interdisciplinary problem: A collection of abstracts of the XIII All-Russian congress]*. Ufa: InterMedservis Publ., pp. 63–64. (In Russian)
- Sukhostavtseva, T. V., Kotov, A. N., Katuntsev, V. P., Baranov, V. M. (2023) Otsenka stepeni napryazheniya funkcionirovaniya serdechno-sosudistoj sistemy pri provedenii ortostaticheskoy proby [Assessment of degree for the cardiovascular tension during orthostatic tilt test]. In: *XLVII Akademicheskie chteniya po kosmonavtike 2023: sbornik tezisov, posvyashchennyj pamyati akademika S. P. Koroleva i drugikh vydayushchikhsya otechestvennykh uchenykh — pionerov osvoeniya kosmicheskogo prostranstva. T. 4 [XLVII Academic space conference, dedicated to the memory of academician S. P. Korolev and other outstanding national scientists — pioneers of space exploration. Vol. 4]*. Moscow: Bauman Moscow State Technical University Publ., pp. 67–69. (In Russian)
- Yakimova, E. A. (2016) Vliyanie funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy na fizicheskuyu rabotosposobnost' sportmenov [The influence of the functional state of the cardiovascular system on the physical performance of athletes]. *Vestnik nauki i tvorchestva*, no. 7 (7), pp. 344–351. (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.024:591.1

EDN UZAJLX

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-388-395>

Стимулирующие эффекты стресса на формирование памяти у крыс: роль белка 2, опосредующего активность коллапсина (CRMP2)

М. И. Гасанова¹, 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

Медина Илгар гызы Гасанова, ORCID: 0009-0008-9571-4634, e-mail: hesanova.medicine00@mail.ru

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

Для цитирования: Гасанова, М. И., Мехтиев, А. А. (2024) Стимулирующие эффекты стресса на формирование памяти у крыс: роль белка 2, опосредующего активность коллапсина (CRMP2). *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 388–395. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-388-395> EDN UZAJLX

Получена 25 мая 2024; прошла рецензирование 16 октября 2024; принята 1 ноября 2024.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © М. И. Гасанова, 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. Статья посвящена изучению влияния хронического стресса на формирование долговременной памяти и уровня белка 2, опосредующего активность коллапсина (collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2)) в различных структурах мозга самок крыс линии Wistar. В 1-й экспериментальной серии крыс, лишенных корма, парами помещали в модельную камеру на пять минут, на протяжении пяти дней подряд. На основании продолжительности периода проведенного у кормушки, крысы были поделены на группы доминантных и подчиняющихся. Во 2-й серии доминантных и подчиняющихся животных помещали поодиночке в бассейн с пресной водой на пять минут и фиксировали общую продолжительность пассивного плавания. Время пассивного плавания у подчиняющихся крыс было в 2,5 раза выше, чем у доминирующих. В 3-й серии эксперимента животных обеих групп обучали в челночной камере в течение шести последовательных дней, и подчиняющиеся животные демонстрировали более высокие результаты по сравнению с доминантными крысами. Уровни CRMP2 в миндалине, гиппокампе и левой теменной коре мозга подчиняющихся и доминирующих крыс оценивали с помощью твердофазного непрямого теста ELISA. Результаты показали более высокие уровни CRMP2 в миндалине, гиппокампе и левой теменной коре подчиняющихся крыс по сравнению с доминирующими. Повышение уровня CRMP2 в миндалине подчиняющихся крыс рассматривается как адаптация к стрессовому подчиненному состоянию, тогда как возрастание его уровня в гиппокампе и теменной коре лежит в основе молекулярного механизма стимулирующего эффекта стресса на формирование памяти.

Ключевые слова: самки крыс Wistar, доминантная модель, стресс, челночная камера, CRMP2, непрямо́й тест ELISA

Enhancement of stress-induced memory formation in rats: The role of collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2)

М. И. Hasanova¹, А. А. Mekhtiev^{✉2}

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

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

Authors

Medina I. Hasanova, ORCID: [0009-0008-9571-4634](https://orcid.org/0009-0008-9571-4634), e-mail: hesenova.medine00@mail.ru

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

For citation: Hasanova, M. I., Mekhtiev, A. A. (2024) Enhancement of stress-induced memory formation in rats: The role of collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2). *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 388–395. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-388-395> EDN UZAJLX

Received 25 May 2024; reviewed 16 October 2024; accepted 1 November 2024.

Funding: The study received no financial support.

Copyright: © M. I. Hasanova, 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 reported study investigates the impact of chronic stress on long-term memory formation and the expression of collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2) within various brain structures in Wistar female rats. In the first experimental series, food-deprived rats were placed in pairs into a dominant model box for 5 minutes, over a period of five consecutive days. Dominant and submissive rats were categorized based on the amount of time spent at the feeder. In the second series, dominant and submissive rats were individually subjected to a 5-minute passive swimming test in a container of fresh water, with passive swimming duration recorded. Submissive rats exhibited a passive swimming time 2.5 times longer than that of dominant rats. In the third series, both groups were trained in a shuttle box for six consecutive days, with submissive rats achieving a greater number of correct trials compared to dominant rats. The levels of CRMP2 were measured in the amygdala, hippocampus, and left parietal cortex of both groups using a solid-phase indirect ELISA test. The results showed higher CRMP2 levels in the amygdala, hippocampus, and left parietal cortex of submissive rats compared to dominant rats. The upregulation of CRMP2 in the amygdala of submissive rats is hypothesized to be an adaptive response to chronic stress, while its increased expression in the hippocampus and parietal cortex is suggested to contribute to the stimulatory effect of stress on memory formation.

Keywords: Wistar female rats, dominant model, stress, shuttle box, collapsin-response mediator protein 2, indirect ELISA-test

Introduction

Stress has become an integral and pervasive part of modern life, influencing various aspects of daily activities, including work-related tasks and interpersonal relationships. Simultaneously, the demands placed on individuals to process, acquire, and retain vast amounts of information in their memory have never been higher. This raises the important question of how stressful conditions influence memory formation — whether these effects are detrimental or enhancing.

In animal studies, stress naturally arises during the initial stages of learning, particularly when animals are exposed to unfamiliar stimuli, such as a novel experimental environment. However, this stress typically diminishes as the animals become more adept at learning the task. The question of how prior stress, or a stressful background, influences memory formation is increasingly important

in this context. While extensive research has been dedicated to examining the effects of stress on memory, results have often been contradictory, leaving the true nature of the influence of stress on memory unclear. In particular, earlier studies showed the disruptive impact of stress on memory formation (Schwabe, Wolf 2010), whereas further studies identified stress as a facilitator of memory trace formation (McGaugh 2015; Wiemers et al. 2013).

In addition to the ambiguous nature of the phenomenological effects of stress on memory, the underlying molecular mechanisms remain poorly understood and warrant careful and unbiased investigation. It is essential to distinguish between biochemical changes that are merely associated with stress and those that directly contribute to its effects on memory processes. Our recent studies have revealed the upregulation of collapsin-response mediator protein 2 (CRMP2) (Inagaki et al. 2001; Nakamura et al. 2020) in the platelets

of individuals with anxiety. The samples were taken on the day of patients' surgery. Patients were found to have corresponding changes in the brain cortex (Collins et al. 2013; Elliott, Kent 1989) and a sharp upregulation of natural anti-CRMP2 autoantibodies in their serum (Guliyeva, Mekhtiev 2023), reflecting a similar CRMP2 upregulation in their subcortical brain structures (Hasanova 2022). Further experiments in male Wistar rats, including those using the elevated plus-maze to assess anxiety levels, confirmed that the observed changes were not incidental. In particular, intracerebral administration of CRMP2 induced significant behavioral changes, including increased anxiety levels (Guliyeva et al. 2024).

As CRMP2 is involved in processes such as axonal sprouting, neuronal precursor migration, and maturation (Nakamura et al. 2020), we hypothesize that it may play a critical role in the molecular processes underlying memory formation. In this context, we also aimed to investigate the impact of stress on CRMP2 levels in different brain structures, specifically those associated with stress regulation (amygdala) and memory formation (hippocampus and left parietal cortex).

The current study design included the induction of stress in rats, confirmation of the stress state through behavioral testing, evaluation of the impact of stress on memory formation, and measurement of CRMP2 levels in key brain regions.

Materials and Methods

Given the established evidence that females are more susceptible to the effects of various stressors than males (Hodes, Epperson 2019; Marchette et al. 2018), the present study was conducted using female Wistar rats, weighing between 170 and 210 grams.

In the first experimental series, acute stress was induced in the dominant model box consisting of two compartments connected by a narrow passage that allowed only one rat to move through at a time (Malatynska et al. 2007). A feeder containing sweet milk was placed in the middle of the passage. Prior to the experiment, all animals were food-deprived for 48 hours. Animals were paired ($n=8$ pairs) and placed in the dominant model box for a 5-minute period over five consecutive days. The total time spent at the feeder was recorded for each animal. The animals within each pair competed for access to the feeder, with dominant individuals forcibly pushing submissive rats aside to gain access. In each pair, the dominant rat was identified as the one that spent more time at the feeder (bigger time; $n=8$), while the submissive rat, which spent less time (lesser time; $n=8$), was subjected to stress.

Submissive rats demonstrated a marked decrease in motor and exploratory activities following their expulsion from the feeder.

In the second experimental series, the stress levels of dominant and submissive rats were further assessed using the passive swimming test, which measures the severity of stress levels. The animals were placed individually into a round container (diameter 60 cm, height 60 cm), filled with warm ($26-27^{\circ}\text{C}$) fresh water to a depth of 2/3 of the container's height. Each animal was left to swim for 5 minutes, and the total duration of both active and passive swimming was recorded (Bogdanova et al. 2013).

In the third experimental series, the dominant ($n = 8$) and submissive ($n = 8$) rats were subjected to a six-day learning task in a shuttle box, with 10 trials conducted each day (Guseinov, Mekhtiev 2013). The shuttle box, made of organic glass, was equipped with a sound stimulus that served as a conditioned stimulus, followed by an electric shock (0.8 mA pulse current) to the paws, delivered through the iron-grid floor. The rats could escape the electric shock by passing through a round hole in the partition to a neighboring chamber. In the second chamber, the rats were subjected to the same test with a sound stimulus followed by an electric shock. The trial was considered correct if the rat entered the safe chamber promptly after hearing the sound stimulus, prior to receiving the electric shock.

In the fourth experimental series, all animals were sacrificed, and the amygdala, hippocampus, and left parietal cortex were dissected from their brains. Protein extraction was performed, and the resulting samples were used as antigens in a solid-phase indirect ELISA assay (Catty, Raikundalia 1989), conducted on polystyrene plates with moderate adsorption capacity (Sigma, Germany). Protein concentrations were adjusted to $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ in 0.1 M tris-HCl buffer (pH 8.6) using the Bradford method on an SF-46 spectrophotometer (LOMO, Russia) at 595 nm with application of 0.01% CBB G-250 solution. Anti-CRMP2 polyclonal antibodies were used as the primary antibody in antibody buffer (pH 7.3), and goat anti-rabbit immunoglobulin conjugated to horseradish peroxidase was used as the secondary antibody (pH 7.3; diluted 1:20,000). *o*-phenylenediamine (0.5 mg/mL) in 0.5 M citrate-phosphate buffer (pH 4.5) was used as the substrate for the peroxidase conjugated to the secondary antibody. After 20 minutes, the reaction was stopped by adding 50 μL of 3 M NaOH to each well. Absorbance was recorded at 492 nm, with a comparison wavelength of 630 nm, using an ELISA photometer (Molecular Devices Spectra-Max 250, MTX Lab Systems, Inc., USA).

The behavioral data from the first three experimental series and the immunochemical data from the fourth series were evaluated for normal distribution. Statistical comparisons between groups were performed using Student's t-test (Rohlf, Sokal 1995).

Results

In the first experimental series, conducted over five consecutive days using a dominant behavior box, dominant and submissive rats were identified based on the time spent near a container with sweet milk positioned at the center of a narrow passage. Specifically, dominant rats spent the following durations at the feeder over the five days: 242 ± 10.2 sec, 232.5 ± 16.6 sec, 254.4 ± 10 sec, 217.5 ± 12.7 sec, and 241.2 ± 14.7 sec (Fig. 1). In contrast, submissive rats spent significantly less time at the feeder, with times of 57.9 ± 10.2 sec ($p < 0.001$), 67.5 ± 16.6 sec ($p < 0.001$), 45.6 ± 10 sec ($p < 0.001$), 82.5 ± 12.7 sec ($p < 0.001$), and 65.5 ± 17.8 sec ($p < 0.001$) across the same days (Fig. 1). These results demonstrate that dominant and submissive behavior patterns remained consistent across the five consecutive days.

In the second experimental series, the total duration of passive swimming was recorded in the water container for both dominant and submissive rats. The submissive rats exhibited a significant

increase in passive swimming time (2.5 times), spending 200.8 ± 10 sec on average during a 300 sec test, compared to 78.5 ± 10.5 sec for dominant rats ($p < 0.001$) (Fig. 2). These findings highlight the stress-induced behavioral differences between dominant and submissive animals.

In the third experimental series, the dynamics of conditioning were assessed over six days using a shuttle box. As shown in Fig. 3, submissive rats consistently outperformed dominant rats in the number of correct trials. On the sixth day of continuous learning sessions in a shuttle box, submissive rats achieved a correct trial score of 0.68 ± 0.07 , whereas dominant rats scored 0.43 ± 0.05 ($p < 0.05$).

In the fourth experimental series, levels of CRMP2 were evaluated in the amygdala, hippocampus, and left parietal cortex using an indirect ELISA test. The results revealed notable differences between dominant and submissive rats. In the amygdala, the CRMP2 level was 0.161 ± 0.005 optical extinction units (OEU) in submissive rats, compared to 0.128 ± 0.006 OEU in dominant rats ($p < 0.01$) (Fig. 4). In the hippocampus, submissive rats exhibited a CRMP2 level of 0.164 ± 0.003 OEU, while dominant rats showed a level of 0.14 ± 0.005 OEU ($p < 0.01$) (Fig. 4). In the left parietal cortex, CRMP2 levels were 0.113 ± 0.005 OEU in submissive rats and 0.093 ± 0.006 OEU in dominant rats ($p < 0.05$) (Fig. 4).

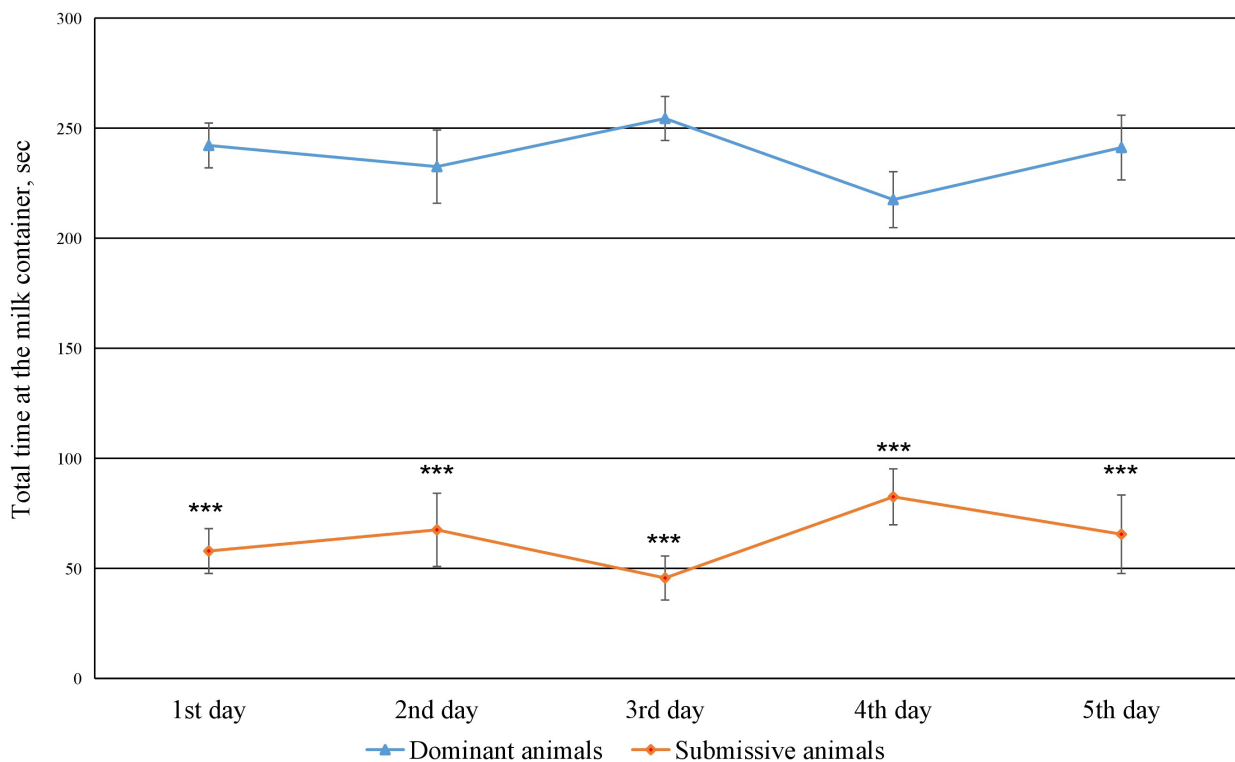


Fig. 1. Dynamics of total time spent by dominant and submissive rats at the feeder with sweet milk in a dominant behavior model. *** — $p < 0.001$

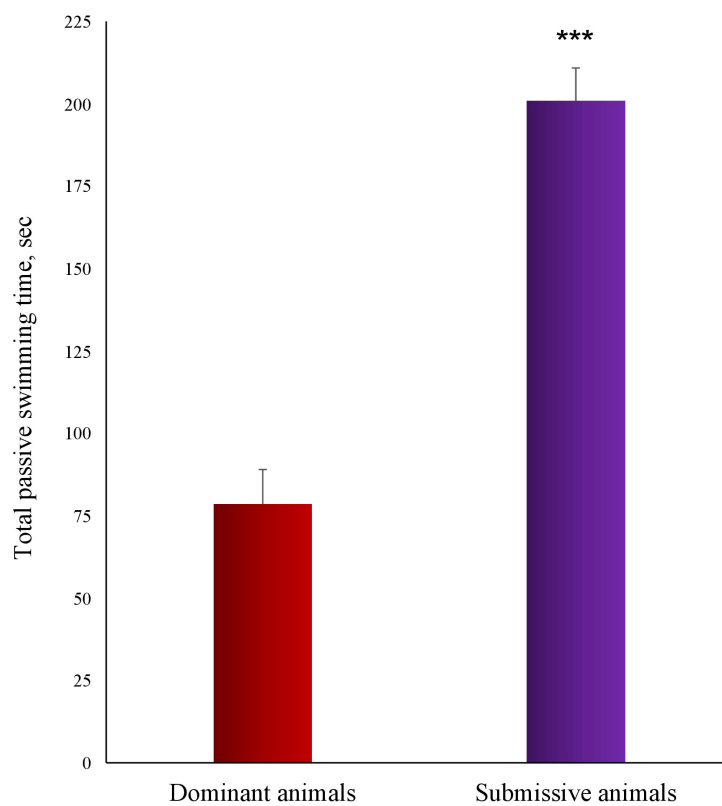


Fig. 2. Duration of total passive swimming time in the dominant and submissive animals. * — $p < 0.001$

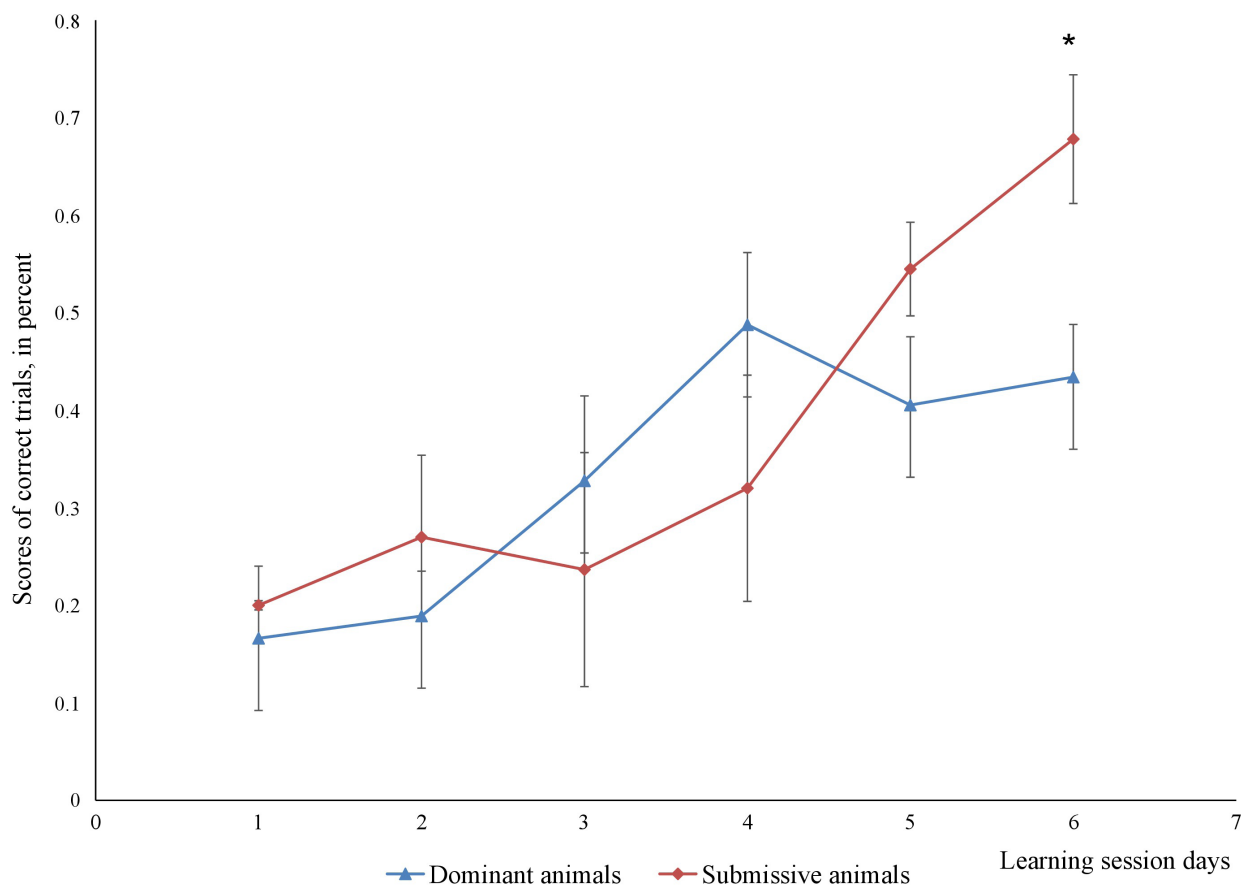


Fig. 3. Dynamics of correct trial score during memory formation in a conditioned shuttle box in dominant and submissive animals. * — $p < 0.05$

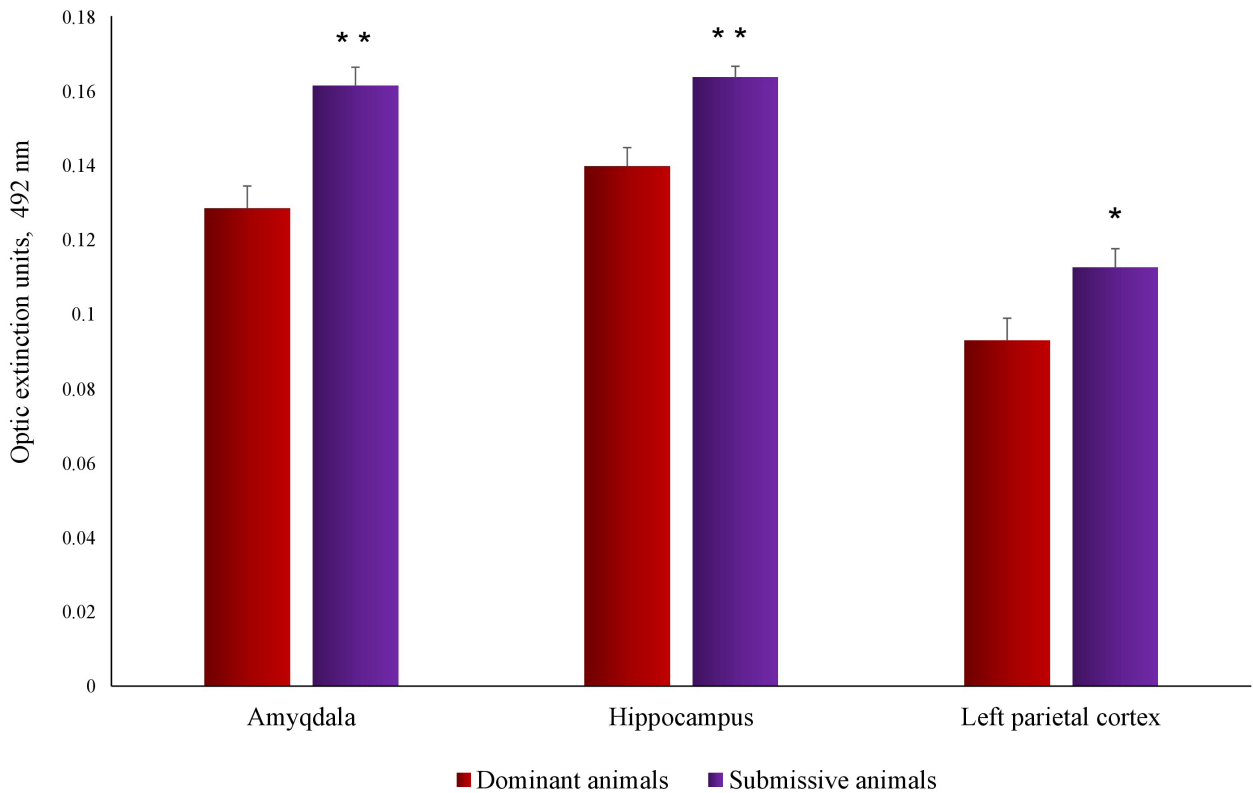


Fig. 4. CRMP2 levels in brain structures of dominant and submissive animals.
 * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$

Thus, upregulation of CRMP2 was observed in brain regions associated with emotion regulation and aggression (amygdala), as well as those involved in memory formation (hippocampus and left parietal cortex), in submissive animals.

Discussion

Pairing animals together over several consecutive days in the dominant behavior model allowed for the identification of dominant and submissive individuals within each pair. This setup induced stress in submissive animals, as evidenced by a 2.5-fold increase in passive swimming time in the submissive group compared to the dominant group.

One of the key findings of this study is the upregulation of CRMP2, particularly, in brain structures involved in emotion and aggression regulation — namely, the amygdala (Šimić et al. 2021) — and those involved in memory formation, including the hippocampus (Alam et al. 2018; Eichenbaum 2004; Fortin et al. 2002) and left parietal cortex (Brodt et al. 2016). This upregulation was observed in the stress-exposed submissive rats. The CRMP2 increase in the amygdala may reflect a compensatory response to the stress experienced by submissive rats after their hierarchical positioning in the dominant behavior model. This suggests that CRMP2 upregula-

tion in the amygdala may contribute to psychological adaptation to the stress resulting from the submissive position in the hierarchy.

In addition to the amygdala, CRMP2 upregulation was also observed in the hippocampus and left parietal cortex of submissive rats. Since these brain regions are crucial for memory formation, this upregulation likely influences long-term memory dynamics. Indeed, at the final stage of memory formation (Day 6) in the shuttle box, submissive rats demonstrated higher scores in correct trials compared to dominant rats, indicating to enhancement of their memory performance

The observed increase in CRMP2 levels in the hippocampus and left parietal cortex of the submissive group aligns with known physiological functions of CRMP2. Current literature indicates that CRMP2 is involved in regulating axonal sprouting and the migration of neuronal precursors (Nakamura et al. 2020). Given these activities, the natural upregulation of CRMP2 in the hippocampus and parietal cortex of stress-exposed animals may underlie the enhancement of memory formation observed in this study. Additionally, the upregulation of CRMP2 in the brain structures of submissive animals may be linked to the serotonin-modulated nature of this protein (Garina et al. 2018; Mekhtiev 2000).

Recent studies in mollusks have demonstrated that stress conditions can enhance memory formation, although the molecular mechanisms underlying these effects remain unclear (Dodd et al. 2018; Swinton et al. 2019). For example, in *Lymnaea stagnalis*, damage to the shell clip significantly increased the elaboration of long-term potentiation. Similarly, in rodents, stress has been shown to promote memory formation (Goldfarb 2019).

However, it is important to note that the impact of stress on memory formation largely depends on its duration and intensity. Prolonged and severe stress may lead to downregulation of neurotransmitters and regulatory proteins, resulting in memory impairment. The dual nature of stress effects, promoting or inhibiting memory formation based on its intensity, may explain the variability in research findings produced by neurobiology in this field.

In summary, the results of this study demonstrate that stress induces the upregulation of CRMP2 in brain structures involved in emotion regulation (amygdala) and memory formation (hippocampus and left parietal cortex) in submissive rats. The CRMP2 increase in the amygdala may reflect an adaptive response to stress, while the upregulation in the hippocampus and left parietal cortex may be a key molecular mechanism underlying the memory-enhancing effects of stress in these animals.

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 performed in accordance with the ethical standards of the Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology and the National Bioethics Committee of Azerbaijan, as well as the ethical principles of the Declaration of Helsinki (WWS Declaration of Helsinki) for medical research.

Вклад авторов

а. Медина Илгар гызы Гасанова — участие в проведении поведенческих и иммунохимических экспериментов, в обработке результатов и их обсуждении;

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

Author Contributions

a. Medina I. Hasanova — behavioral and immunochemical experimentation, data analysis and discussion;

b. Arif A. Mekhtiev — biochemical and immunochemical experimentation, data analysis and discussion, manuscript writing.

References

- Alam, M. J., Kitamura, T., Saitoh, Y. et al. (2018) Adult neurogenesis conserves hippocampal memory capacity. *Journal of Neuroscience*, vol. 38, no. 31, pp. 6854–6863. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2976-17.2018> (In English)
- Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D'Anci, K. E., Renshaw, P. F. (2013) Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology & Behavior*, vol. 118, pp. 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012> (In English)
- Brodthorn, S., Pöhlchen, D., Flanagan, V. L. et al. (2016) Rapid and independent memory formation in the parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 46, pp. 13251–13256. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605719113> (In English)
- Catty, D., Raikundalia, C. (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)
- Collins, C. M., Kloek, J., Elliott, J. M. (2013) Parallel changes in serotonin levels in brain and blood following acute administration of MDMA. *Journal of Psychopharmacology*, vol. 27, no. 1, pp. 109–112. <https://doi.org/10.1177/0269881112463123> (In English)

- Dodd, S., Rothwell, C. M., Lukowiak, K. (2018) Strain-specific effects of crowding on long-term memory formation in *Lymnaea*. *Comparative Biochemistry & Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, vol. 222, pp. 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.04.010> (In English)
- Eichenbaum, H. (2004) Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, vol. 44, no. 1, pp. 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.028> (In English)
- Elliott, J. M., Kent, A. (1989) Comparison of [¹²⁵I]iodolysergic acid diethylamide binding to human frontal cortex and platelet tissue. *Journal of Neurochemistry*, vol. 53, no. 1, pp. 191–196. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07313.x> (In English)
- Fortin, N. J., Agster, K. L., Eichenbaum, H. B. (2002) Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nature Neuroscience*, vol. 5, no. 5, pp. 458–462. <https://doi.org/10.1038/nn834> (In English)
- Garina, D. V., Bol'shakov, V. V., Toropygin, I. Yu. et al. (2018) The role of neuro-specific dihydropyrimidinase-related protein 2 (dpyl2) in spatial memory formation in teleosts. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, vol. 9, no. 1, pp. 11–14. <https://doi.org/10.15421/021802> (In English)
- Goldfarb, E. V. (2019) Enhancing memory with stress: Progress, challenges, and opportunities. *Brain and Cognition*, vol. 133, pp. 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.11.009> (In English)
- Guliyeva, S. M., Mekhtiev, A. A. (2023) Involvement of dihydropyrimidinase-related protein 2 in human anxiety regulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 59, no. 1, pp. 133–140. <https://doi.org/10.1134/S0022093023010118> (In English)
- Guliyeva, S. M., Humbatov, S. I., Huseynzadeh, S. A., Mekhtiev, A. A. (2024) Effects of dihydropyrimidinase-related protein 2 on anxiety level in rats. *Journal of Life Sciences and Biomedicine*, vol. 6 (79), no. 1, pp. 22–26. <https://doi.org/10.59849/2710-4915.2024.1.22> (In English)
- Guseinov, S. B., Mekhtiev, A. A. (2013) Studies of the role of serotonin-modulating anticonsolidation protein in memory formation in rats in a shuttle box. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 43, no. 5, pp. 551–556. (In English)
- Hasanova, L. F. (2022) The changes of serotonin-modulating anticonsolidation protein and dihydropyrimidinase-related protein 2 in the amygdala and blood of depressive rats. *Azerbaijan Journal of Physiology*, vol. 37, no. 2, pp. 7–12. <https://doi.org/10.59883/ajp.37> (In English)
- Hodes, G. E., Epperson, C. N. (2019) Sex differences in vulnerability and resilience to stress across the life span. *Biological Psychiatry*, vol. 86, no. 6, pp. 421–432. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.028> (In English)
- Inagaki, N., Chihara, K., Arimura, N. et al. (2001) CRMP-2 induces axons in cultured hippocampal neurons. *Nature Neuroscience*, vol. 4, no. 8, pp. 781–782. <https://doi.org/10.1038/90476> (In English)
- Malatynska, E., Pinhasov, A., Crooke, J. J. et al. (2007) Reduction of dominant or submissive behaviors as models for antimanic or antidepressant drug testing: Technical considerations. *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 165, no. 2, pp. 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.05.035> (In English)
- Marchette, R. C. N., Bicca, M. A., Santos, E. C. D. S., de Lima, T. C. M. (2018) Distinctive stress sensitivity and anxiety-like behavior in female mice: Strain differences matter. *Neurobiology of Stress*, vol. 9, pp. 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.08.002> (In English)
- McGaugh, J. L. (2015) Consolidating memories. *Annual Review of Psychology*, vol. 66, pp. 1–24. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-014954> (In English)
- Mekhtiev, A. A. (2000) Detection of protein with anticonsolidation properties in the rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 8, pp. 739–742. <https://doi.org/10.1007/BF02766081> (In English)
- 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)
- Rohlf, F. J., Sokal, R. R. (1995) *Statistical tables*. 3rd ed. New York: W. H. Freeman and Company Publ., 199 p. (In English)
- Schwabe, L., Wolf, O. T. (2010) Learning under stress impairs memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 93, no. 2, pp. 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.09.009> (In English)
- Šimić, G., Tkalčić, M., Vukić, V. et al. (2021) Understanding emotions: Origins and roles of the amygdala. *Biomolecules*, vol. 11, no. 6, article 823. <https://doi.org/10.3390/biom11060823> (In English)
- Swinton, E., Swinton, C., Lukowiak, K. (2019) Shell damage leads to enhanced memory formation in *Lymnaea*. *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, no. 17, article jeb207571. <https://doi.org/10.1242/jeb.207571> (In English)
- Wiemers, U. S., Sauvage, M. M., Schoofs, D. et al. (2013) What we remember from a stressful episode. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 38, no. 10, pp. 2268–2277. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.04.015> (In English)

Благодарности

Редакция выражает искреннюю благодарность всем, благодаря чьим усилиям стал возможен выход в свет четырех номеров журнала в 2024 году:

Абрамова Анастасия Юрьевна
Акимов Александр Григорьевич
Анкудинов Александр Витальевич
Апчел Василий Яковлевич
Арделян Александр Николаевич
Архипова Татьяна Сергеевна
Барбараш Ольга Леонидовна
Беринцева Анна Владиславовна
Бибиков Николай Григорьевич
Бобров Павел Дмитриевич
Боброва Елена Вадимовна
Божкова Светлана Анатольевна
Бондарчук Юлия Алексеевна
Буткевич Ирина Павловна
Васильев Андрей Глебович
Васильева Марина Юрьевна
Вершинина Елена Андреевна
Вишнякова Маргарита Афанасьевна
Гасанова Медина Илгар гызы
Герасименко Юрий Петрович
Герасимова Мария Андреевна
Герасимова-Мейгал Людмила Ивановна
Дворянчиков Владимир Владимирович
Джебраилова Тамара Джебраиловна
Дорохов Евгений Владимирович
Дубовиков Дмитрий Александрович
Евлахов Вадим Иванович
Егорова Марина Александровна
Ермолаев Андрей Игоревич
Зачепило Татьяна Геннадьевна
Зульфугарова Парвин Асад кызы
Иванова Галина Тажимовна
Илатовская Елена Юрьевна
Инюшкин Алексей Николаевич
Исаев Михаил Романович
Капустянов Илья Александрович
Катаев Денис Анатольевич
Кашина Юлия Викторовна
Кашкин Владимир Александрович
Клюка Глеб Геннадьевич
Клячко Дмитрий Семенович
Козлов Кирилл Ленарович
Коржевский Дмитрий Эдуардович
Костенко Виктория Викторовна
Кравцова Елена Николаевна
Крылов Борис Владимирович
Кубряк Олег Витальевич
Кузьменко Наталья Владимировна

Куприянова Дарья Сергеевна
Курганская Марина Евгеньевна
Кухарева Ирина Николаевна
Лобов Геннадий Иванович
Лопатин Алексей Игоревич
Лопатина Екатерина Валентиновна
Любашина Ольга Анатольевна
Медведев Дмитрий Станиславович
Медведева Анна Владимировна
Мейгал Александр Юрьевич
Мехтиев Ариф Алиовсад оглы
Михайленко Виктор Анатольевич
Михалкин Александр Александрович
Москалев Александр Витальевич
Мусяенко Павел Евгеньевич
Никитин Николай Иванович
Никитина Екатерина Александровна
Обухов Дмитрий Константинович
Обухова Лариса Евстигнеевна
Огородникова Елена Александровна
Парфенова Нина Соломоновна
Пашкевич Светлана Георгиевна
Пеннийнен Валентина Альбертовна
Подзорова Светлана Александровна
Полищук Светлана Владимировна
Поляков Евгений Львович
Помешкина Светлана Александровна
Пономарева Варвара Витальевна
Попова Ирина Ивановна
Попович Ирина Григорьевна
Прибышина Алиса Кирилловна
Пущина Евгения Владиславовна
Разумникова Ольга Михайловна
Рогачева Ольга Николаевна
Розенгарт Евгений Викторович
Рубинский Артемий Владимирович
Рыбникова Елена Александровна
Рыжак Галина Анатольевна
Савватеева-Попова Елена Владимировна
Сайфитдинова Алсу Фаритовна
Саранцева Светлана Владимировна
Сашенков Сергей Львович
Сбойчаков Виктор Борисович
Семилетова Вера Алексеевна
Сентябрев Николай Николаевич
Сиваченко Иван Борисович
Соколова Мария Георгиевна
Соснина Анастасия Сергеевна
Сурма Сергей Викторович
Сушкевич Борис Михайлович
Тарасова Ирина Валерьевна
Татищева Юлия Александровна
Томиловская Елена Сергеевна
Трубникова Ольга Александровна

Трухин Андрей Николаевич
Трухина Светлана Ивановна
Туровский Ярослав Александрович
Умрюхин Алексей Евгеньевич
Файнбург Григорий Захарович
Фандо Роман Алексеевич
Фёдорова Елена Михайловна
Филаретова Людмила Павловна
Филатова Ольга Викторовна
Халисов Максим Миндигалеевич
Хорунжий Глеб Дмитриевич
Царева Инна Анатольевна
Циркин Виктор Иванович
Цырлин Виталий Александрович
Чалисова Наталья Иосифовна
Червова Ирина Васильевна
Чередник Ирина Леонидовна
Чернышёва Марина Павловна
Чубинский-Надеждин Владислав Игоревич
Шахматов Игорь Ильич
Щёголев Борис Федорович
Юшкова Ирина Дмитриевна