



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. 6 № 1 2025

VOL. 6 No. 1 2025



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/10.33910/2687-1270-2025-6-1>
2025. Том 6, № 1
2025. Vol. 6, no. 1

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)

Editorial Team

Editor-in-chief
Ekaterina A. Nikitina (St Petersburg, Russia)
Deputy Editor-in-chief
Olga A. Lyubashina (St Petersburg, Russia)

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)

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)

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. Джезова (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 Board

Vyacheslav G. Aleksandrov (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

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

Объем 19,8 Мб
Подписано к использованию 01.07.2025

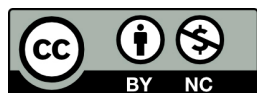
Published at 01.07.2025

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

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 А. Г. Савельева
Корректор Н. А. Синеникольская
Редактор английского текста И. А. Наговицына
Оформление обложки О. В. Рудневой
Верстка Д. В. Романовой

Санкт-Петербург, 2025
© Российский государственный
педагогический университет им. А. И. Герцена, 2025



СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора.....	4
Обзоры	6
<i>Суворов Н. Б., Сергеев Т. В., Агапова Е. А.</i> Павлов и Конорский: от условных рефлексов к технологиям психофизиологической медицинской реабилитации	6
<i>Гринкевич Л. Н.</i> МикроРНК — Нобелевская премия по физиологии/медицине 2024 («Все великое начинается с малого»)	20
<i>Кубряк О. В.</i> Тест «лимита стабильности» вертикальной позы человека на стабилотеле	26
<i>Чихман В. Н.</i> Эволюционные и революционные этапы создания вычислительных устройств	41
Экспериментальные статьи	66
<i>Дик О. Е.</i> О связи сверхмедленных частот электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма при сосудистой патологии	66
<i>Буткевич И. П., Михайленко В. А., Вершинина Е. А.</i> Неонатальная боль изменяет влияние антидепрессанта на интегративную функцию мозга у крыс	75
<i>Никитина Е. А.</i> Влияние дефицита кинуренинов на обучение и память у дрозофилы при стадийноспецифичном действии теплового шока.....	85
<i>Катаев Д. А., Циркин В. И., Трухин А. Н., Трухина С. И.</i> Динамика 15 показателей кардиоинтервалограммы (в условиях клиностаза) элитных лыжников-гонщиков в подготовительном, соревновательном и переходном периодах	97
<i>Голубева И. Ю., Кузнецова Т. Г., Никитина М. Н.</i> Двухлетний лабораторный опыт группового содержания молодых неродственных макаков резусов: анализ динамики поведения и влияния социального опыта	125

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	4
Reviews.....	6
<i>Suvorov N. B., Sergeev T. V., Agapova E. A.</i> Pavlov and Konorsky: From conditioned reflexes to technologies of psychophysiological medical rehabilitation	6
<i>Grinkevich L. N.</i> MicroRNA — Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024. Great things have small beginnings	20
<i>Kubryak O. V.</i> The Limit of Stability: A test for assessing human upright posture control using stabilometry.....	26
<i>Chikhman V. N.</i> Evolutionary and revolutionary development of computing devices	41
Experimental articles	66
<i>Dick O. E.</i> On the relationship between ultraslow electroencephalogram oscillations and heart rate variability in vascular pathology.....	66
<i>Butkevich I. P., Mikhailenko V. A., Vershinina E. A.</i> Neonatal pain alters the effect of antidepressant on integrative brain function in rats	75
<i>Nikitina E. A.</i> Stage-specific heat shock effects on learning and memory in kynurenine-deficient <i>Drosophila</i>	85
<i>Kataev D. A., Tsirkin V. I., Trukhin A. N., Trukhina S. I.</i> Training-phase-dependent dynamics of 15 heart rate variability parameters in elite cross-country skiers during clinostasis	97
<i>Golubeva I. Yu., Kuznetsova T. G., Nikitina M. N.</i> Two-year laboratory experiment in group housing of young unrelated rhesus macaques: Analysis of behavioral dynamics and influence of social experience.....	125

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами первый за 2025 год номер журнала «Интегративная физиология». Традиционно первый номер нашего журнала отражает основные направления развития физиологической науки, представленные на ежегодной конференции «Интегративная физиология», проводимой Институтом физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук. Конференция является платформой для обмена результатами фундаментальных исследований в области интегративной физиологии и установления междисциплинарного сотрудничества, способствует комплексному анализу исследуемых процессов, повышению полноты понимания их значимости для целостного организма. Всероссийская конференция с международным участием «Интегративная физиология-2024», прошедшая 10–12 декабря 2024 года, — шестая в ряду конференций, начатых в год 170-летия со дня рождения И. П. Павлова. Конференция была посвящена 175-летию со дня рождения академика И. П. Павлова и 120-летию со дня вручения ему Нобелевской премии.

В первом номере журнала вниманию читателей предлагаются обзорные и экспериментальные статьи о взаимодействии систем организма для обеспечения его функционирования в разных условиях. Открывают номер обзорные статьи, посвященные значимым вехам в развитии биологической науки — от исследования условных рефлексов до открытия нового фундаментального принципа регуляции активности генов посредством некодирующих молекул РНК. Крайне интересен новый замысел, реализуемый журналом, — открытие цикла статей, посвященных оценке регуляции вертикальной позы, имеющей важное значение как для научных исследований, так и для клинической медицины. Экспериментальные статьи номера освещают различные аспекты интегративной деятельности мозга с привлечением различных животных моделей, а также прикладные исследования в области спортивной физиологии и медицины, что служит убедительным подтверждением востребованности комплексного интегративного подхода в современной физиологической науке.

Приветствуя читателей первого номера журнала «Интегративная физиология», выражаю надежду на получение рукописей, содержащих новые знания о физиологических процессах целостного организма.

С благодарностью ко всем, кто сделал реальностью выпуск первого номера журнала «Интегративная физиология» в 2025 году.

*С уважением,
главный редактор
Е. А. Никитина*

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

It is my pleasure to present the first issue of *Integrative Physiology* for 2025. As is tradition, this issue highlights key advancements in physiological science as discussed at the annual *Integrative Physiology* conference, organized by the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. This conference serves as a vital platform for sharing basic research in integrative physiology and fostering interdisciplinary collaboration, enabling a deeper understanding of physiological processes and their significance for the organism as a whole. The All-Russian Conference with International Participation *Integrative Physiology–2024*, held on 10–12 December 2024, marked the sixth instalment in this series, which began in honour of the 170th anniversary of I. P. Pavlov's birth. This year's conference commemorated the 175th anniversary of Academician I. P. Pavlov's birth and the 120th anniversary of his Nobel Prize.

This issue features both review and experimental articles exploring the interplay of bodily systems under varying conditions. The review articles trace pivotal developments in biological science — from the study of conditioned reflexes to groundbreaking discoveries in gene regulation by non-coding RNA molecules. A notable addition is the introduction of a new series examining the regulation of vertical posture, a topic of great relevance to both scientific and clinical fields. The experimental contributions delve into diverse aspects of integrative brain function using various animal models, alongside applied research in sports physiology and medicine. These works underscore the enduring importance of an integrative approach in modern physiology.

As we welcome readers to this first issue of *Integrative Physiology*, I encourage submissions that advance our understanding of physiological processes in the organism as a whole.

My sincere gratitude goes to all who contributed to making this issue possible.

Editor-in-Chief
Ekaterina A. Nikitina



УДК 612

EDN FJYBHF

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-6-19>

Павлов и Конорский: от условных рефлексов к технологиям психофизиологической медицинской реабилитации

Н. Б. Суворов ^{✉1}, Т. В. Сергеев ¹, Е. А. Агапова ¹

¹ Институт экспериментальной медицины,
197036, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Сведения об авторах

Николай Борисович Суворов, SPIN-код: 6164-5994, Scopus AuthorID: 16521673300, ResearcherID: E-8718-2014, ORCID: 0000-0003-2363-6012, e-mail: nbsuorov@yandex.ru

Тимофей Владимирович Сергеев, SPIN-код: 4952-5143, Scopus AuthorID: 57201501819, ResearcherID: AАН-5133-2020, ORCID: 0000-0001-9088-0619, e-mail: stim9@yandex.ru

Елизавета Александровна Агапова, SPIN-код: 3383-9600, Scopus AuthorID: 57215663447, Researcher ID: ABG-5167-2020, ORCID: 0000-0002-0767-2120, e-mail: lizavetta2000@mail.ru

Для цитирования: Суворов, Н. Б., Сергеев, Т. В., Агапова, Е. А. (2025) Павлов и Конорский: от условных рефлексов к технологиям психофизиологической медицинской реабилитации. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 6–19. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-6-19> EDN FJYBHF

Получена 23 января 2025; прошла рецензирование 3 февраля 2025; принята 6 февраля 2025.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по теме «Разработка технологии восстановления функциональных резервов и адаптационного потенциала для обеспечения активного и здорового долголетия».

Права: © Н. Б. Суворов, Т. В. Сергеев, Е. А. Агапова (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Кратко описана научная биография известного нейрофизиолога Юрия Маврикиевича Конорского, одного из учеников И. П. Павлова. Конорский несколько лет работал в Советском Союзе, сначала (1931–1933) в лаборатории академика, исследуя различные варианты условных рефлексов. Во время Великой Отечественной войны он изучал ранения головного мозга в военном госпитале в Тбилиси. В те же годы другой ученик Павлова П. С. Купалов разрабатывал теорию укороченных условных рефлексов. Разработанные Н. Н. Василевским методики явились логическим продолжением исследований «неклассических» условных рефлексов. Была доказана возможность путём биологически значимого управляемого подкрепления регулировать состояния корковых нейронов, клеточных популяций, медленной биоэлектрической активности головного мозга. Идеи и впечатляющие результаты нейрофизиологов прошлых лет были учтены и использованы в аппаратно-программном комплексе с адаптивной биологической обратной связью, разработаны технологии психофизиологической поддержки стандартной терапии и реабилитационных мероприятий. Системный подход и физиологический анализ разнообразия условных рефлексов, изученных в последние 100 лет, привели к созданию наукоёмкой, экологически безопасной технологии, основанной на психофизиологической коррекции ритмов автономной нервной системы и головного мозга за счёт непрерывно поступающей информации о состоянии управляемой функции пациента (испытуемого).

Ключевые слова: научная школа Павлова, условные рефлексы, биологическая значимость подкрепления, биологическая обратная связь, психофизиологическая поддержка медицинской реабилитации

Pavlov and Konorsky: From conditioned reflexes to technologies of psychophysiological medical rehabilitation

N. B. Suvorov ¹, T. V. Sergeev¹, E. A. Agapova¹

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova Str., Saint Petersburg 197022, Russia

Authors

Nikolay B. Suvorov, SPIN: [6164-5994](#), Scopus AuthorID: [16521673300](#), ResearcherID: [E-8718-2014](#), ORCID: [0000-0003-2363-6012](#), e-mail: nbsuvorov@yandex.ru

Timofey V. Sergeev, SPIN: [4952-5143](#), Scopus AuthorID: [57201501819](#), ResearcherID: [AAH-5133-2020](#), ORCID: [0000-0001-9088-0619](#), e-mail: stim9@yandex.ru

Elizaveta A. Agapova, SPIN: [3383-9600](#), Scopus AuthorID: [57215663447](#), ResearcherID: [ABG-5167-2020](#), ORCID: [0000-0002-0767-2120](#), e-mail: lizavetta2000@mail.ru

For citation: Suvorov, N. B., Sergeev, T. V., Agapova, E. A. (2025) Pavlov and Konorsky: From conditioned reflexes to technologies of psychophysiological medical rehabilitation. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 6–19. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-6-19> EDN FJYBHF

Received 23 January 2025; reviewed 3 February 2025; accepted 6 February 2025.

Funding: The study is part of the state-commissioned assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation to the Federal State Budgetary Scientific Institution 'Institute of Experimental Medicine,' topic 'Development of a framework for restoring functional reserves and adaptive capacity for active and healthy longevity.'

Copyright: © N. B. Suvorov, T. V. Sergeev, E. A. Agapova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. This work provides a concise overview of the scientific contributions of Yuri M. Konorsky, a prominent neurophysiologist and student of I. P. Pavlov. Konorsky conducted research in Pavlov's laboratory, investigating various forms of conditioned reflexes. During the Great Patriotic War he studied brain wounds at a military hospital in Tbilisi. Concurrently, another of Pavlov's students, P. S. Kupalov, developed the theory of shortened conditioned reflexes. These foundational studies were extended by N. N. Vasilevsky's work on 'non-classical' conditioned reflexes. The possibility of regulating the states of cortical neurons, cell populations, and slow bioelectrical activity of the brain by means of biologically significant controlled reinforcement was proven. The ideas and impressive results of neurophysiologists of past years have been incorporated into a hardware and software complex with modern adaptive biofeedback system, forming the basis for psychophysiological support of standard technologies in therapy and medical rehabilitation measures were developed. Thus, more than a century systemic research on conditioned reflexes has culminated in the development of an advanced, ecologically safe technology capable of modulating autonomic nervous system and the brain rhythms through continuous physiological feedback.

Keywords: Pavlov's scientific school, conditioned reflexes, biological significance of reinforcement, biofeedback, psychophysiological support of medical rehabilitation

Посвящается памяти Василевского Николая Николаевича

Введение

1 декабря 1903 года в Лодзи в многодетной семье юриста родился Ежи (Юрий) Конорский. В 1921 году после окончания средней школы его семья переехала в Варшаву, где Юрий поступил в университет, сменил несколько факультетов — математический, психологический, и наконец, медицинский, который успешно окончил в 1929 году. Будучи на третьем курсе медицинского факультета, Юрий познакомился со Стефаном Миллером (погиб во время оккупации Польши фашистской Германией), который предложил им вместе стажироваться у И. П. Павлова (рис. 1).

Так с 1931 по 1933 год они работали в Ленинграде в лаборатории академика. Вернувшись в Польшу, Юрий Маврикиевич организовал лабораторию условных рефлексов в Институте экспериментальной биологии в Варшаве, которой заведовал с 1934 по 1939 год.

Ещё с 1930 года по инициативе А. М. Горького велась работа по организации государственного института для всестороннего изучения человеческого организма. Всесоюзный институт экспериментальной медицины (ВИЭМ) в соответствии с планами тех лет должен был объединить всю медицинскую и биологическую науку, поставив её на службу человеку. Горячим

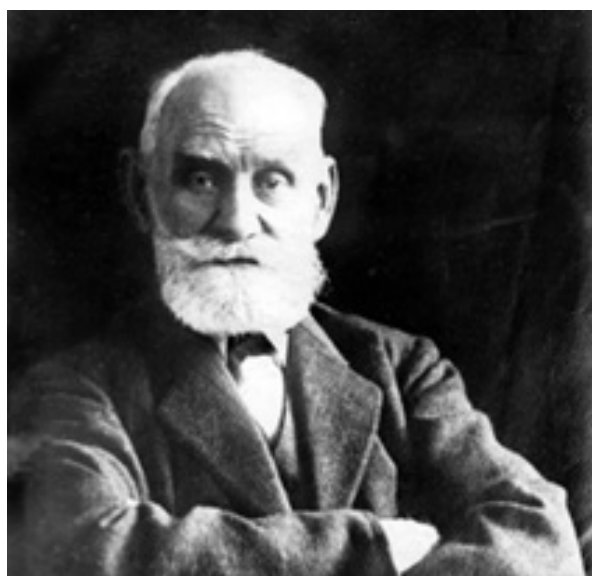


Рис. 1. Павлов Иван Петрович (1849–1936)
(Источник: https://spbarchives.ru/pavlov_1)

Fig. 1. Ivan P. Pavlov (1849–1936)
(URL: https://spbarchives.ru/pavlov_1)

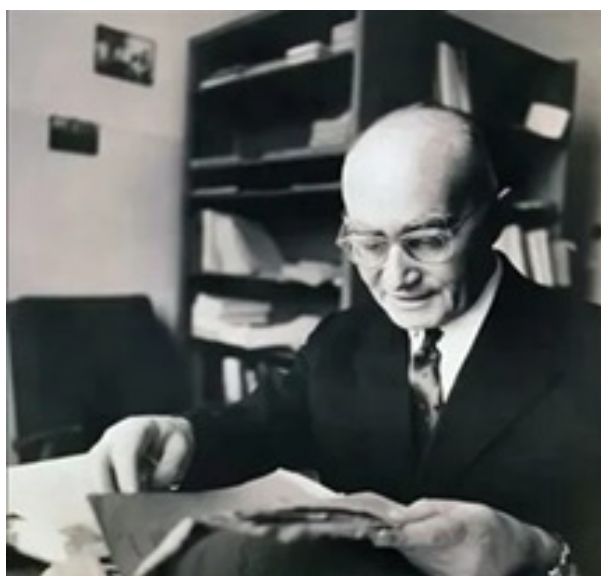


Рис. 2. Конорский (Jerzy) Юрий Маврикиевич
(1903–1973) (Источник: <https://fb.ru/article/532999/2023-neyroplastichnost-mozga-chto-eto-takoe-i-pochemu-ona-vajna>)

Fig. 2. Yuri (Jerzy) M. Konorsky (1903–1973) (URL: <https://fb.ru/article/532999/2023-neyroplastichnost-mozga-chto-eto-takoe-i-pochemu-ona-vajna>)

сторонником этого крупного государственного проекта был Лев Николаевич Федоров — директор ленинградского ИЭМ (основан в 1890 году принцем Александром Петровичем Ольденбургским). 15 октября 1932 года вышел декрет Совета Народных Комиссаров СССР «О Всесоюзном институте экспериментальной медицины». Так ленинградский Институт экспериментальной медицины породил Всесоюзный институт экспериментальной медицины (ВИЭМ).

В 1939 году Конорский (рис. 2) был отправлен в длительную командировку в Грузинскую ССР в город Сухуми, где с 1939 по 1944 год работал в грузинском филиале ВИЭМ. Во время Второй мировой войны Конорский становится военным врачом. В самом начале Великой Отечественной войны филиал ВИЭМ в Сухуми был эвакуирован, а Конорский направлен в Тбилиси, где до 1944 года работал в военном госпитале, изучая ранения и травмы головного мозга.

С 1945 по 1955 год Конорский возглавлял кафедру физиологии Лодзинского университета, с 1947 года — профессор. Одновременно с 1945 по 1973 год руководил отделом нейрофизиологии Института экспериментальной биологии (ИЭБ) имени М. В. Ненцкого в Варшаве. Член Польской академии наук (1966). В 1968 году был избран директором варшавского ИЭБ. Конорский творчески развил ряд аспектов физиологии высшей нервной деятельности Павлова

и подготовил, вместе с параллельно работавшими советскими нейрофизиологами, введение в современную психофизиологию, называемую также когнитивной нейронаукой.

Эксперименты Конорского, Миллера и классический условный рефлекс Павлова

Очень коротко об экспериментах Конорского и Миллера в Варшаве в 1928 году — с какими идеями они приехали к Павлову: звуковое раздражение сопровождали пассивным сгибанием ноги собаки и подкрепляли это движение пищей. В результате таких сочетаний звуковое раздражение стало само по себе вызывать активное сгибание ноги. Позднее в своей монографии Конорский описал более 20 различных вариантов методики (Конорски 1970). Авторы посчитали, что эти рефлексы отличаются от условных рефлексов павловской школы. Павлов настороженно заинтересовался результатами молодых исследователей и с целью проверки и физиологического анализа предпринял ряд исследований, в которые включились и Конорский с Миллером. Опыты с двигательными рефлексами привели к более широкому пониманию классического условного рефлекса Павлова. Тем не менее Конорский всё же считал, что они отличаются от изученных Павловым рефлексов, и дал им своё название — условные рефлексы второго типа.

Научные достижения, включая результаты исследований в лаборатории И. П. Павлова, Конорский обобщил в фундаментальной монографии, высоко оцененной научной общественностью СССР.

Научный редактор монографии акад. П. К. Анохин в предисловии отметил: «Проф. Ю. Конорский — талантливый экспериментатор; его работы широко известны в мировой нейрофизиологии и потому его взгляды и концепции представляют для нас большой интерес. Прежде всего бросается в глаза широта охвата проблемы. В самом деле, с одной стороны, в книге рассмотрен психологический аспект некоторых функций мозга, а с другой — различного рода представления и догадки о нейрофизиологических механизмах этих функций и даже о процессах, протекающих на уровне синапсов... Я не сомневаюсь в том, что монография Ю. Конорского, несомненно, встретит живой отклик у советского читателя и послужит толчком к обсуждению ряда спорных вопросов в этой области исследований. Такая дискуссия приобретает особый интерес потому, что проф. Ю. Конорский, весьма эрудированный физиолог, приводит богатейший материал из самых различных разветвлений той области знаний, которая теперь получила название “науки о нервной системе”. Будем надеяться, что обсуждение проблем, по-новому поставленных в книге Ю. Конорского, послужит творческому развитию дела нашего общего учителя» (Конорский 1970, 5).

В своей монографии Конорский написал: «Хорошо известно, что основоположником синтетического подхода к изучению физиологии больших полушарий головного мозга был И. П. Павлов, который создал в начале нынешнего века новую, до того времени не существовавшую область нейрофизиологии — физиологию высшей нервной деятельности... Наша работа целиком базировалась на идеях И. П. Павлова и на методах, принятых в его лабораториях. Нашей целью было объяснить механизм условного рефлекса второго типа так же, как Павлов объяснил механизм классических условных рефлексов...» (Конорский 1970, 9). Дальнейшее развитие теории условных рефлексов Конорский связывал с именами выдающихся российских физиологов Л. А. Орбели, П. С. Купалова, П. К. Анохина, П. В. Симонова, Э. А. Асратяна.

Конорский о Павлове

Конорский о Павлове в книге «И. П. Павлов в воспоминаниях современников» так отзывался о русском физиологе (Крепс 1967).

«Павлов — учёный и человек. После работы у Павлова в течение двух лет я всё ещё чувствую к нему то же восхищение, которое он вызвал у меня, когда я встретил его в первый раз. И даже больше — это восхищение выросло и стало глубже... Но сказать просто, что он был гением, это означает применить “интеллектуальное сокращение” для того, чтобы бросить общую идею, характеризующую его достижения, и выразить этим все то, что было им сделано для своих современников. Ибо слово “гений” ничего не объясняет, не объясняет, как была произведена его работа и в каких особых качествах сокрыта тайна его уникального положения в науке» (Крепс 1967, 289).

«ИСКУССТВО ХИРУРГА. Чтобы начать с освещения одного из его наиболее поражающих свойств, я хотел бы напомнить, что он был блистательным хирургом... К тому времени (1931), когда я приехал к нему работать, он почти прекратил производить операции сам. Однако мне рассказывали, что следить за его работой во время операции было необычайно интересным жизненным опытом. Его хирургическая чёткость, стиль и безошибочная точность были изумительными...» (Крепс 1967, 290).

«СПОСОБНОСТЬ К РАБОТЕ. Важной чертой личности Павлова была его необыкновенная способность работать. Казалось, что он был совершенно неутомим... Все исследования, проведенные в его лабораториях... производились не только под его непосредственным руководством, но также и при его личном участии» (Крепс 1967, 290–291).

«СВОЙСТВА ЕГО УМА. Разум Павлова был необычайно богатым и многосторонним. Хорошо известно, что работы, сделанные его многочисленными учениками, были вдохновлены и руководились его мыслями и идеями... Дискуссии являлись ежедневным обычаем жизни его лабораторий — они рождали высоко возбуждающую атмосферу для коллективного труда...» (Крепс 1967, 291–292).

«ПАВЛОВ ЧЕЛОВЕК. Я попытался коснуться наиболее характерных черт разума и личности Павлова, которые, по моему убеждению, сделали его гениальным человеком. Я не имею никаких иллюзий о том, что эти черты слишком далеки от полноты и что существуют многие грани его сложной личности, о которых я не упомянул. Я также отдаю себе отчёт в том, что то полотно, на котором я эскизно попытался нарисовать портрет этого великого учёного, может оказаться несколько односторонним, так как я мало внимания уделил Павлову человеку. Из всех черт, которыми я был восхищён в нём,

наиболее привлекали меня его гуманность и простота. Эти качества обнаруживались во всём, что бы он ни делал... Естественное обаяние Павлова, любовь к научной деятельности, которая излучалась его цельной личностью и заражала других его собственным пылом, его мудрость и простота — все эти качества давали ему необычайную власть над всеми, кто вступал с ним в контакт...» (Крепс 1967, 294).

«Неклассические» условные рефлексы и биологическая обратная связь

Практически одновременно с Павловым и Конорским начал свои исследования условных рефлексов (УР) один из учеников Павлова, академик АМН СССР П. С. Купалов (рис. 3).

В 1930-х годах Купалов приступил к разработке чрезвычайно важной в теоретическом и практическом отношении проблемы значения общего функционального состояния или тонуса головного мозга для условно-рефлекторной деятельности. В 1936 году он возглавил Физиологический отдел ИЭМ АМН СССР в Ленинграде. Продолжая работы Павлова и Конорско-

го, Пётр Степанович выдвинул представление об укороченных условных рефлексах двух типов. Вызванное внешними причинами возбуждение коры головного мозга вызывает никак не проявляющееся определённое функциональное состояние нервных центров при отсутствии завершающего эффекторного акта, это — укороченный рефлекс первого типа. Укороченный рефлекс второго типа представляет собой непосредственный результат действия внутренних раздражителей, вызывающего внешнюю реакцию. Укороченные УР дали идеи для управления произвольными движениями животного — стало возможным превратить случайные элементы поведения в активно воспроизводимые акты (Купалов 1963).

Адаптивное биоуправление

Николай Николаевич Василевский (рис. 4), став в 1970 году руководителем отдела экологической физиологии ИЭМ АМН СССР, начал эксперименты с биологической обратной связью. Интересно отметить историческую связь Василевского и Павлова через учителей.



Рис. 3. Пётр Степанович Купалов (1888–1964)
(Источник: https://spbarchives.ru/pavlov_4)

Fig. 3. Pyotr S. Kupalov (1888–1964)
(URL: https://spbarchives.ru/pavlov_4)



Рис. 4. Николай Николаевич Василевский (1931–1996) (фото из архива Н. Б. Суворова)

Fig. 4. Nikolay N. Vassilevsky (1931–1996).
A photograph from N. B. Suvorov's archive

Павлов — учитель Рожанского (рис. 5), русского и советского фармаколога и физиолога, академика АМН СССР, который, в свою очередь, был учителем академика АМН СССР Бирюкова (рис. 6) — учителя чл.-кор. РАМН Василевского.

Под руководством Василевского эксперименты с биологической обратной связью (БОС) проводились на новом технологическом уровне. В книге «Эволюция, экология и мозг» он писал: «Один из путей изучения ... адаптивного поведения мозга связан с так называемыми экспериментами с регулируемой внешней обратной связью, где подача подкрепления поставлена в непосредственную зависимость от динамики амплитудно-частотных параметров нейрофизиологических процессов...» (Василевский 1972, 27).

Разработанные в те годы методики фактически являлись логическим продолжением исследований «неклассических» условных рефлексов. Была доказана возможность путём управляемого биологически значимого (отрицательного) электрокожного подкрепления регулировать частотные параметры (состояния)

корковых нейронов, клеточных популяций, медленной биоэлектрической активности головного мозга.

В 70-х годах прошлого века с участием Василевского проводились эксперименты по управлению состоянием импульсной и медленной биоэлектрической активности соматосенсорной коры головного мозга животных (кролики). Экспериментально было доказано, что за счёт электрокожного раздражения сенсорных входов можно получать состояния избегания подкрепления путём стимуляции межимпульсных интервалов (МИИ) ниже или выше заданного значения (Василевский и др. 1972а) — биологическая обратная связь.

Снижение частоты стимулов происходило одновременно с падением частоты спайков (рис. 7, II). После отмены подкрепления (рис. 7, III) частота нейрональных импульсов постепенно возрастала, также повышалась частота возможных псевдостимулов. Ритмическая стимуляция (рис. 7, К) практически не изменяла частоту спайков корковых нейронов.



Рис. 5. Рожанский Николай Аполлинариевич (1884–1957) (Источник: <https://rostgm.ru/archives/234427>)

Fig. 5. Nikolay A. Rozhansky (1884–1957)
(URL: <https://rostgm.ru/archives/234427>)



Рис. 6. Бирюков Дмитрий Андреевич (1904–1969) (Источник: <https://m.ncpz.ru/sotr/6.php>)

Fig. 6. Dmitry A. Biryukov (1904–1969)
(URL: <https://m.ncpz.ru/sotr/6.php>)

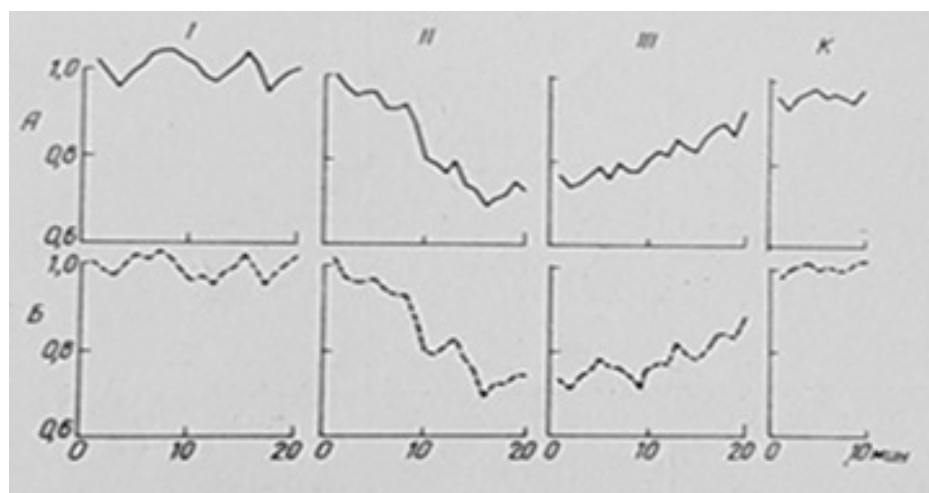


Рис. 7. Подкрепление межимпульсных интервалов длительностью менее 200 мс (Василевский и др. 1972a). А — усреднённая текущая частота электрокожного подкрепления, причём в исходном фоне (I) и после подкрепления (III) это не действующая частота, а её метки (псевдостимулы), Б — усреднённая текущая частота спаек в исходном фоне (I), при управляемом электрокожном подкреплении (II), после подкрепления (III), при ритмическом электрокожном подкреплении (K).

По ординате — время (минуты), по абсциссе — частота в относительных единицах

Fig. 7. Reinforcement of interpulse intervals shorter than 200 ms (Vassilevsky et al. 1972a). А — Averaged current frequency of electrocutaneous reinforcement, showing non-effective frequency markers (pseudo-stimuli) during initial baseline (I) and post-reinforcement (III) periods. Б — Averaged current frequency of adhesions during: initial baseline (I), controlled electrocutaneous reinforcement (II), post-reinforcement (III), rhythmic electrocutaneous reinforcement (K). Ordinate: time (minutes); abscissa: frequency (relative units)

Очевидно, что управляемая электрическая стимуляция меняла функциональное состояние нейрональной активности — происходила минимизация отрицательного воздействия при отсутствии завершающего эффекторного акта (Купалов 1963). Этот же факт можно рассматривать и как один из механизмов адаптивных реакций головного мозга, в частности, условных рефлексов избегания (Конорски 1970).

В другой серии экспериментов исследовали реакции нейронных популяций соматосенсорной коры головного мозга кроликов. Естественное снижение частоты мультиклеточной активности ниже заданной пороговой 50 спайк/с автоматически сопровождалось электрокожной стимуляцией (Василевский и др. 1972b). В исходной фоновой активности наблюдались естественные колебания средней частоты разрядов, и, соответственно, псевдостимулов (рис. 8, А, В, I). Во всех случаях биоуправления с обратной связью имело место повышение частоты разрядов (рис. 8, А, В, II) или минимизация количества электростимулов.

Повторная управляемая стимуляция также повышала частоту мультиклеточной активности (рис. 8, В, II'), в отличие от контрольной ритмической электростимуляции, не связанной с частотными характеристиками мультиклеточ-

ной активности (рис. 8, В, K). По окончании управляемого подкрепления частота разрядов постепенно снижалась, минимизация отрицательного фактора «не требовалась» (рис. 8, В, III, III').

Таким образом, было доказано, что сдвиги частоты разрядов корковых нейронных популяций возможны в сторону и повышения, и понижения. Работают условно-рефлекторные механизмы, основанные на временной синхронизации определённых внутренних состояний нейрональной активности головного мозга или его отдельных структур с моментами выключения/включения стимуляции.

Справедливости ради, надо отметить вклад зарубежных учёных, работавших в этом направлении, определённом на Западе как «инструментальные условные рефлексы», — Н. Миллер, Дж. В. Басмаджан, Дж. Олдс, Л. В. Ди Кара, В. Вырвица, М. Б. Стерман, Дж. Кимбл и др.

В дальнейших исследованиях с биологической обратной связью (БОС) подача биологически значимого подкрепления была поставлена в зависимость от частотно-амплитудных параметров биопотенциалов мозга. Эндогенные колебания текущей частоты разрядов нейронных популяций имеют ритмические и десинхронизированные составляющие. Подкрепляя колебательные

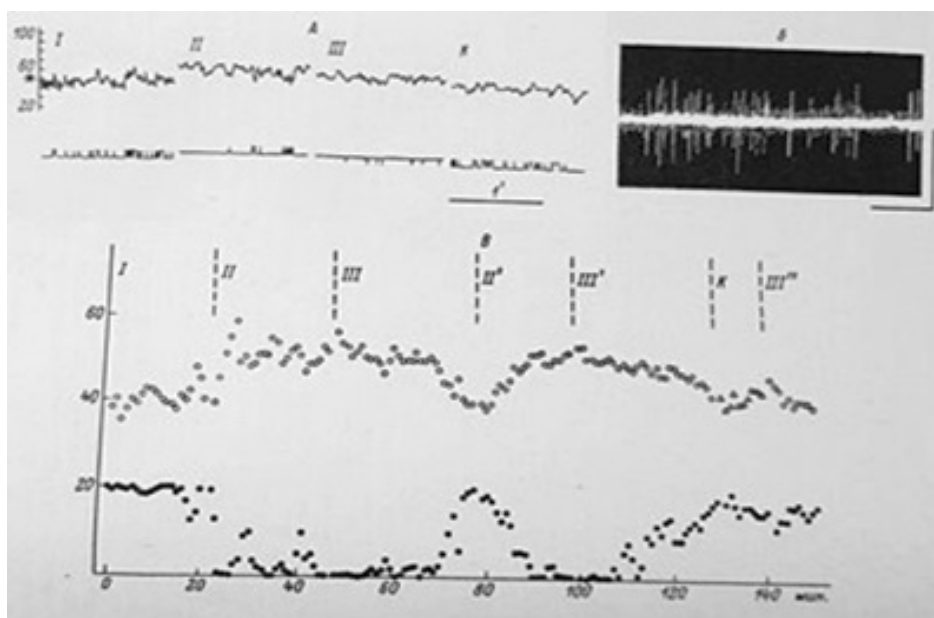


Рис. 8. Динамика адаптивного повышения частоты мультиклеточной активности (Василевский и др. 1972b). А — частота разрядов, значение пороговой частоты помечено на шкале «звёздочкой», ниже — отметки стимулов (вверх) и псевдостимулов (вниз). Б — осциллограмма фрагмента мультиклеточной активности. В — частота разрядов и стимулов (псевдостимулов) на нижней кривой. I — исходный фон, II — управляемая стимуляция частоты разрядов ниже 50 спайк/с (время усреднения 1 минута), III — последствие, II' — повторная управляемая стимуляция, III' — после повторной управляемой стимуляции, К — контрольная неуправляемая стимуляция, III'' — фоновая активность после контрольной электростимуляции

Fig. 8. Dynamics of adaptive changes in multicellular activity frequency (Vassilevsky et al. 1972b). А — frequency, threshold frequency indicated by asterisk stimulus markers (upper trace) and pseudo-stimuli markers (lower trace) shown below. Б — oscillogram fragment of multicellular activity. В — discharge frequency with stimuli/pseudo-stimuli markers (lower trace). Experimental phases: I — baseline; II — controlled stimulation <50 spikes/s, (1-min averaging); III — post-stimulation; II' — repeated controlled stimulation; III' — post-repeated stimulation; К — uncontrolled control stimulation; III'' — post-control stimulation baseline

либо десинхронизированные формы нейрональной активности, можно формировать / воспроизводить состояния ритмических или, наоборот, квазислучайных паттернов импульсации нейронных популяций. В обоих случаях внешние реакции (эффекторный выход) отсутствовали (Василевский и др. 1972с).

Позднее были проведены хронические эксперименты по управлению пищевым поведением кошек путём изменения состояния медленной биоэлектрической активности соматосенсорной коры головного мозга с наличием эффекторного (поведенческого) выхода (Суворов и др. 1979). Случайное появление сенсомоторного ритма в электрокортикограмме (ЭКоГ) автоматически сопровождалось появлением капель молока в поилке. Десятипятнадцатиминутные опыты продолжались ежедневно в течение нескольких дней. В результате сенсомоторный ритм в ЭКоГ становился преобладающим — имела место «максимизация» положительного подкрепления.

Психофизиологические методы реабилитации на основе адаптивного биоуправления

В 1980-х годах в исследованиях происходил очень осторожный и ответственный переход от животных к человеку. Необходимо было найти такие виды преобразования физиологических функций в адекватные и информативные сенсорные образы (зрительные, звуковые и др.), которые были бы понятны испытуемым и не вызывали бы отрицательных эмоций, которые резко снижают интерес и мотивированность испытуемых. Управление состоянием собственной физиологической функции выходило на этап осознанных действий испытуемого. Идеи и впечатляющие результаты нейрофизиологов-предшественников в нашей стране и за рубежом были учтены и использованы в адаптивной биотехнической системе с биологической обратной связью — аппаратно-программном комплексе (АПК). АПК был предназначен для

разработки технологий психофизиологической поддержки стандартной терапии и реабилитационных мероприятий. Большинство физиологических функций характеризуются сменой двух основных состояний (возбуждение — торможение). Дыхание (вдох — выдох) является одной из важнейших и древнейших функций живых систем — ритмы сердца, гемодинамики, церебральных ганглиев формировались при участии дыхания. Ритм дыхания легко управляется человеком в отличие от ритма сердца, и, в свою очередь, влияет на сердечный ритм. Это свойство можно использовать, предложив испытуемому дыханием модулировать ритм своего сердца, так как в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами при вдохе пульс растёт, при выдохе — снижается. Этот факт был использован при разработке аппаратно-программного комплекса «Кардиотренинг» с адаптивной биологической обратной связью с подробным описанием методики (Суворов 1998; Ярмош и др. 2012). Знакопеременный кардиореспираторный тренинг (КРТ) направлен на усиление ритмического взаимодействия дыхательной и кардиоваскулярной систем и расширение диапазона симпатовагусных влияний на синусовый узел (Ярмош и др. 2012). С помощью АПК со встроенным адаптивным программным модулем осуществляют попеременную тренировку симпатических и парасимпатических механизмов кардиоваскулярной системы, расширяя динамический диапазон регуляторных процессов в других системах организма.

Развитие и создание новых вариантов психофизиологических методик, длительные испытания привели к осознанию того, что сочетание традиционных методов лечения с БОС-управлением постепенно входит в практику профилактической, стационарной, амбулаторной медицины и реабилитации. Процедуры БОС благоприятно действуют не только на управляемую функцию, но и опосредованно на ряд других функциональных систем, в том числе, на ритмы головного мозга. Метод отличается отсутствием фармакологических воздействий и полная неинвазивность. Важно подчеркнуть, что пациентов можно легко заинтересовать, мотивировать, поскольку процедура БОС-тренинга имеет игровой соревновательный характер. В АПК использовано визуальное предъявление в реальном времени графической информации в виде собственной кардиоритмограммы пациента (испытуемого) и целевой гармонической функции (ЦФ) для синхронизации дыхательных движений с ко-

лебаниями сердечного ритма пациента. На фоне релаксации пациенту предлагали спокойно дышать таким образом, чтобы на восходящей волне ЦФ делался вдох, а на нисходящей — выдох. Внимание пациента обращалось на зависимость флуктуаций кардиоритмограммы от периодичности и амплитуды дыхания. В адаптивном программном модуле АПК формировались параметры целевой функции КРТ, причём для каждой последующей пробы сеанса они автоматически изменялись в соответствии с результатами амплитудно-частотного анализа предыдущей пробы кардиоритмограммы.

Конечным результатом КРТ считалось устойчивое восстановление кардиореспираторной синхронизации (КРС) с максимальным коэффициентом корреляции между кардиоритмограммой и ЦФ. Эта частотная составляющая является индивидуальной характеристикой пациента и названа собственной гармоникой.

Положительные результаты применения цикла КРТ, полученные при реабилитации больных, страдающих головными болями напряжения, бронхиальной астмой, нейроциркуляторной дистонией гипертензивного, гипотензивного и нормотензивного типов с кардиальным, астено-невротическим, вазомоторным (церебральным) синдромом и синдромом респираторных расстройств, больных после инфаркта миокарда (в сочетании со стандартным лечением), сохранялись в течение года и более. Технологии с адаптивной обратной связью применимы в любом сознательном возрасте.

КРТ на фоне стандартной терапии у больных с неосложнённым течением инфаркта миокарда (ИМ) в ранние сроки (с 6–10 суток) является безопасным методом реабилитации. После проведения цикла КРТ у больных росла вариабельность сердечного ритма (ВСР) за счёт повышения парасимпатической активности и снижения симпатического тонуса автономной нервной системы (Ярмош и др. 2012). Наблюдалось формирование (восстановление) кардиореспираторной синхронизации и собственной гармонии. Положительные изменения вариабельности сердечного ритма сохранялись и через шесть месяцев, и через год.

Применение циклов КРТ у больных ИМ на фоне стандартной медикаментозной терапии облегчает течение заболевания и приводит к снижению уровня тревожности и депрессии. Больные контрольной группы КРТ не получали.

Сочетание кардиореспираторного биоуправления и сеансов колебательных постуральных воздействий (ПВ) применялось для реабилитации лиц, находящихся в состоянии

психофизиологического напряжения, стресса. Это потребовало соответствующих дополнений в методику с учётом реабилитационных возможностей колебательных постуральных воздействий и технических особенностей поворотного стола, включённого по информационным и исполнительным каналам в аппаратно-программный комплекс (Сергеев и др. 2024).

Колебательные ПВ могут положительно влиять на симпатический и парасимпатический отделы автономной нервной системы, систему кровообращения путём подбора индивидуальных для конкретного пациента частоты и амплитуде качаний, углах наклона ложа стола и при ортостазе, и при антиортостазе.

При проведении сеансов психофизиологической реабилитации параметры колебаний (качаний) стола, на ложе которого расположен испытуемый, определялись частотой (периодом) собственной гармоникой, полученной в результате цикла КРТ (Суворов и др. 2025).

Пациента располагают на ложе поворотного стола в горизонтальном положении с дистально фиксированными конечностями. Пациент самостоятельно не имеет возможности перемещения в пространстве и удержания веса собственного тела, то есть находится в относительно пассивном состоянии. Перед началом сеанса качаний пациенту объясняют суть и смысл предстоящей процедуры ритмичных колебаний стола. Пациент должен делать вдох во время движения стола в ортостатическом направлении, а выдох — при движении в антиортостатическом направлении. Частоту качаний выставляют равной периоду собственной гармоникой — обычный диапазон 4–12 секунд. Угол наклона ложа до 5–10 градусов. Пациента просят закрыть глаза, максимально расслабиться, начинают сеанс, включают режим качания и качают 2–3 минуты — продолжительность одной пробы, делают минутный перерыв, снова качают 2–3 минуты, минутный перерыв и т. д. Сеанс качания продолжают до получения устойчивой КРС (собственной гармоникой) на протяжении трёх проб, но не более 30–40 минут, останавливают качания в горизонтальном положении пациента. В состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами проверяют наличие собственной гармоникой, сеанс заканчивают. Частоту сердечных сокращений, кардиоритмограмму, поударное синхронно с каждым сердечным выбросом артериальное давление регистрируют на протяжении всего сеанса. Повторно проводят психологическое тестирование по шкале стрес-

са, тревоги и депрессии для сравнения показателей. При необходимости сеансы повторяют. Ниже приводится один из примеров использования сочетания кардиореспираторного тренинга и колебательного постурального воздействия для реабилитации лиц, находящихся в состояниях повышенной тревожности, психофизиологического напряжения, стресса.

Пациент С. Е. А., 25 лет, обратился с жалобами на повышенную тревожность из-за периодических приступов страха совершить ошибку, даже в повседневных делах (поход в магазин, прогулка с собакой). Тревога сопровождалась сердцебиением, тремором рук, учащением дыхания, невозможностью переключить мысли с объекта страха. Беспокоили назойливые мысли и неприятные воспоминания, при этом сон не нарушался. Данная симптоматика беспокоит с 2022 года после череды психотравмирующих событий: смерти двух близких людей, внезапной болезни любимой собаки. К психоневрологу не обращался, медикаментозные препараты самостоятельно не принимал. В анамнезе отсутствуют указания на органическую патологию кардиоваскулярной, дыхательной и нервной систем, однако со школьного возраста беспокоят головные боли, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к звукам и свету.

Тестирование по шкале DASS-21 (Lovibond, Lovibond 1995) выявило высокий уровень дистресса (31 балл) за счёт высокого уровня стресса (14 баллов), сильного беспокойства по шкале тревоги (9 баллов) и умеренного уровня депрессии (8 баллов). Исходные характеристики кардиоваскулярной системы представлены на рисунке 9.

Исходные цифры до начала кардиореспираторного тренинга: ЧСС — 91 уд/мин, SDNN — 20 мс, АД — 140/90 мм рт. ст., индекс вегетативного равновесия (ИВР) — 637 (напряжение, доминирование симпатического отдела автономной нервной системы). По окончании КРТ в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами: ЧСС — 83, АД — 130/80, выявленная частота собственной гармоникой 0,12–0,13 Гц или период — 7,5–8,5 секунд.

Сразу после цикла КРТ было проведено четыре сеанса колебательных постуральных воздействий. Режим качаний — из горизонтального положения в ортостатическое (вдох) и обратно (выдох). Угол наклона ложа составлял 4 градуса, период качаний — 7,5–8,5 с. Изменения характеристик кардиоваскулярной системы представлены на рисунке 10.

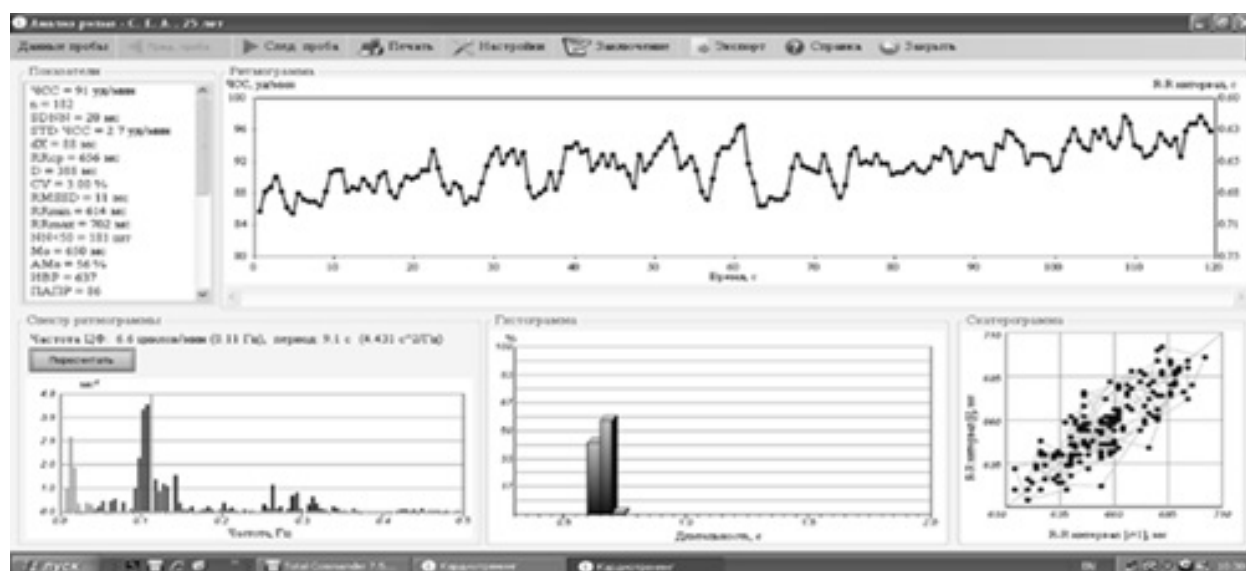


Рис. 9. Кардиоритмограмма (КРГ) и параметры сердечно-сосудистой системы пациента С. Е. А. до начала цикла биологической обратной связи (Суворов и др. 2025). Вверху — кардиоритмограмма. Нижний ряд — частотный спектр КРГ, распределение RR-интервалов, скаттерграмма (the Poincaré plot)

Fig. 9. Cardiovascular parameters and cardiorythmogram (CRG) of patient S. E. A. during pre-biofeedback baseline assessment (Suvorov et al. 2025). Upper panel: raw cardiorythmogram trace. Lower panels (left to right): CRG frequency spectrum, RR interval distribution histogram, and Poincaré plot (scattergram)

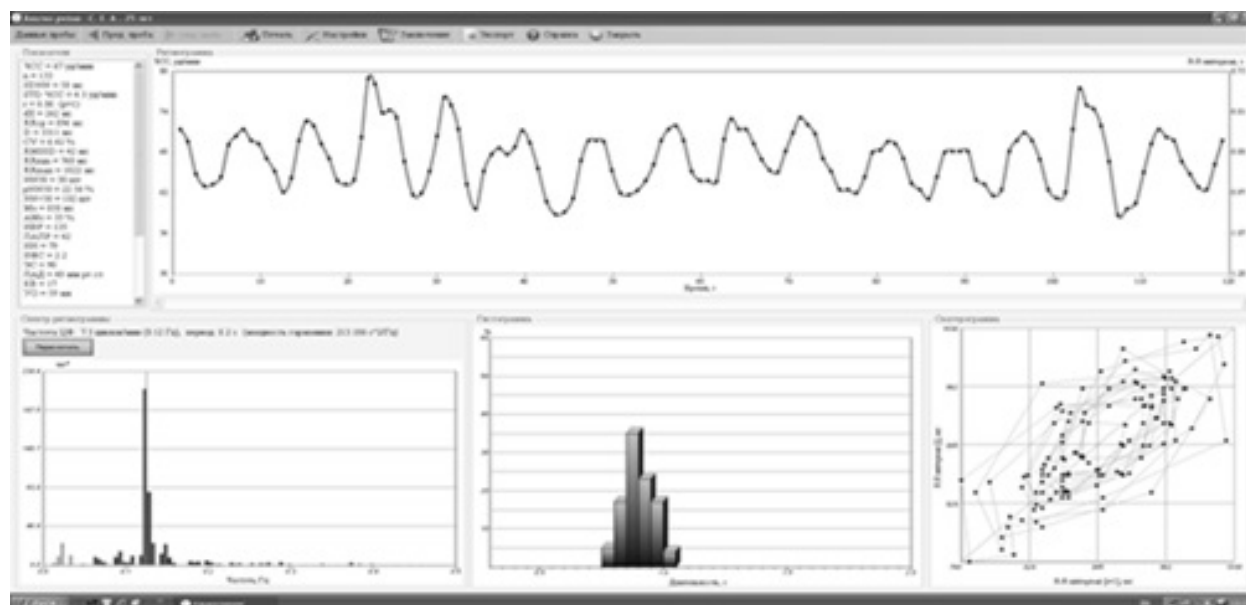


Рис. 10. Кардиоритмограмма и параметры сердечно-сосудистой системы пациента С. Е. А. после сеансов постуральных воздействий (Суворов и др. 2025). Обозначения те же, что на рис. 9

Fig. 10. Cardiovascular parameters and cardiorythmogram (CRG) of patient S. E. A. following postural intervention sessions (Suvorov et al. 2025). Panel configuration and annotations correspond to Fig. 9

По окончании постуральных воздействий: ЧСС — 67 уд/мин, SDNN — 58 мс, АД — 125/75, ИВР — 135 (норма, вегетативный баланс).

Тестирование по шкале DASS-21: низкий уровень стресса (8 баллов), тревога — умеренное

беспокойство (6 баллов), низкий уровень депрессии (5 баллов), низкий уровень дистресса (19 баллов).

Приведённый пример применения сочетания БОС и ПВ методик показывает, что объективно

измеренные физиологические параметры, сравнение анкет до и после процедур, результаты психологического тестирования испытуемых (пациентов) указывают на положительный эффект разработанной технологии психофизиологической реабилитации постстрессовых состояний.

Заключение

Системный подход и физиологический анализ разнообразия условных рефлексов, изученных в последние 100 лет, привели к созданию высокотехнологичной, наукоёмкой, экологически безопасной технологии, основанной на психофизиологической коррекции ритмов автономной нервной системы и головного мозга за счёт непрерывно поступающей информации о состоянии управляемой функции пациента (испытуемого).

Современные представления о биологической обратной связи, реализуемой в методике кардиореспираторного тренинга, являются творческим развитием идей, выдвинутых Ю. М. Конорским и, конечно, руководителем Физиологического отдела им. И. П. Павлова ИЭМ АМН СССР Купаловым и реализованных под руководством Н. Н. Василевского.

Внешний раздражитель в виде предъявляемой на мониторе целевой функции и/или собственной кардиоритмограммы стимулирует изменение паттерна дыхания с достижением кардиореспираторной синхронизации на индивидуальной частоте. Это сопровождается изменением функционального состояния (ФС) головного мозга. ФС начинается с воспроизведения сохранённого в памяти паттерна дыхания — чередование вдохов и выдохов совпадает с колебательными движениями стола, гармонизирует взаимодействие кардиореспираторной и вегетативной систем с эффектом релаксации, что приводит к снижению ЧСС и нормализации АД — это объективно регистрируемый завершающий результат.

Сочетание кардиореспираторного биоуправления с обратной связью колебательного характера и колебательных постуральных воздействий рассматривается как один из возможных высокотехнологичных способов психофизиологической постстрессовой реабилитации, поддержки стандартной терапии при восстановлении функционального состояния человека при нарушениях различного характера, после физических и умственных перегрузок; профессионального отбора лиц, связанных с экстремальными видами деятельности, а также как дополнительный

способ релаксации после спортивных перегрузок у профессиональных спортсменов.

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

Проведённые исследования соответствуют стандартам Хельсинской декларации, одобрены локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины». Все лица, принимавшие участие в исследованиях, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Ethics Approval

The study protocol was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and received approval from the Institutional Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine. Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Вклад авторов

а. Суворов Николай Борисович — научное руководство, разработка методов исследований, описание исторической части работы и современных авторских результатов;

б. Сергеев Тимофей Владимирович — проведение исследований, обработка и анализ данных, доработка текста;

в. Агапова Елизавета Александровна — проведение исследований, обработка и анализ данных, доработка текста.

Author Contributions

а. Nikolay B. Suvorov — conceptualization, methodology, historical analysis, and interpretation of results;

б. Timofey V. Sergeev — investigation, data curation, formal analysis, and manuscript preparation;

с. Elizaveta A. Agapova — investigation, data curation, and manuscript editing.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам лаборатории физиологии биоуправления за помощь в проведении исследований.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the valuable contributions of all colleagues in the Biofeedback Physiology Laboratory for their assistance throughout this research project.

Литература

- Василевский, Н. Н. (ред.). (1972) *Эволюция, экология и мозг*. Л.: Медицина, 312 с.
- Василевский, Н. Н., Трубачев, В. В., Суворов, Н. Б. (1972a) Изменения импульсной активности корковых нейронов при избирательном подкреплении выбранного диапазона их межимпульсных интервалов. *Нейрофизиология*, т. 4, № 4, с. 339–348.
- Василевский, Н. Н., Суворов, Н. Б., Трубачев, В. В. (1972b) Выработка устойчивых изменений частоты разрядов корковых нейронных популяций. *Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова*, т. 58, № 5, с. 639–646.
- Василевский, Н. Н., Суворов, Н. Б., Трубачев, В. В. (1972c) Устойчивые изменения частоты и синхронности разрядов корковых нейронных популяций в экспериментах с обратной связью. *Доклады Академии наук СССР*, т. 206, № 2, с. 510–512.
- Конорский, Ю. (1970) *Интегративная деятельность мозга*. М.: Мир, 412 с.
- Крепс, Е. М. (ред.). (1967) *И. П. Павлов в воспоминаниях современников*. Л.: Наука, 384 с.
- Купалов, П. С. (1963) Учение о рефлексе и рефлекторной деятельности и перспективы его развития. В кн.: П. Н. Федосеев (ред.). *Философские вопросы физиологии высшей нервной деятельности и психологии*. М.: Академия наук СССР, с. 106–155.
- Сергеев, Т. В., Суворов, Н. Б., Тихоненкова, О. В., Анисимов, А. А. (2024) Многоцелевой медицинский аппаратно-программный комплекс. *Биомедицинская радиоэлектроника*, т. 27, № 1, с. 27–35. <https://doi.org/10.18127/j15604136-202401-04>
- Суворов, Н. Б. (1998) Адаптивные системы знакопеременного биоуправления. В кн.: Р. М. Юсупов, Р. И. Полонников (ред.). *Телемедицина. Новые информационные технологии на пороге XXI века*. СПб.: Анатолия, с. 253–272.
- Суворов, Н. Б., Урьяш, В. В., Катинас, В. Я. (1979) Адаптивная модификация нейрофизиологических и вегетативных процессов при положительном пищевом и отрицательном вкусовом автоподкреплении. *Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова*, т. 65, № 10, с. 1431–1440.
- Суворов, Н. Б., Сергеев, Т. В., Агапова, Е. А., Анисимов, А. А. (2025) *Способ реабилитации человека, находящегося в состоянии психофизиологического напряжения*. Патент RU2833544C2. Дата регистрации 23.01.2025. Выдано Роспатентом.
- Ярмош, И. В., Суворов, Н. Б., Болдуева, С. А. (2012) *Способ коррекции вегетативного баланса у больных инфарктом миокарда*. Патент RU2465816C2. Дата регистрации 02.02.2011. Выдано Роспатентом.
- Lovibond, S. H., Lovibond, P. F. (1995) *Manual for the depression anxiety stress scales*. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation of Australia Publ., 42 p.

References

- Jarmosh, I. V., Suvorov, N. B., Boldueva, S. A. (2012) *Sposob korrektsii vegetativnogo balansa u bol'nykh infarktom miokarda [Method for vegetative balance correction in patients with acute myocardial infarction]*. Patent RU2465816C2. Register date 02.02.2011. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Konorski, J. (1970) *Integrativnaya deyatel'nost' mozga [Integrative activity of the brain]*. Moscow: Mir Publ., 412 p. (In Russian)
- Kreps, E. M. (ed.). (1967) *I. P. Pavlov v vospominaniyakh sovremennikov [I. P. Pavlov in the memories of his contemporaries]*. Leningrad: Nauka Publ., 384 p. (In Russian)
- Kupalov, P. S. (1963) Uchenie o refleksе i reflektornoj deyatel'nosti i perspektivy ego razvitiya [The doctrine of the reflex and reflex activity and the prospects for its development]. In: P. N. Fedoseev (ed.). *Filosofskie voprosy fiziologii vysshej nervnoj deyatel'nosti i psikhologii [Philosophical problems of the physiology of higher nervous activity and psychology]*. Moscow: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 106–155. (In Russian)
- Lovibond, S. H., Lovibond, P. F. (1995) *Manual for the depression anxiety stress scales*. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation of Australia Publ., 42 p. (In English)
- Sergeev, T. V., Suvorov, N. B., Tikhonenkova, O. V., Anisimov, A. A. (2024) *Mnogotsелеvoj meditsinskij apparatno-programmnyj kompleks [Multipurpose medical hardware-software complex]*. *Biomeditsinskaya radioelektronika — Biomedical Radioelectronics*, vol. 27, no. 1, pp. 27–35. <https://doi.org/10.18127/j15604136-202401-04> (In Russian)

- Suvorov, N. B. (1998) Adaptivnye sistemy znakoperemennogo bioupravleniya [Adaptive systems of alternating biocontrol]. In: R. M. Yusupov, R. I. Polonnikov (eds.). *Telemeditsina. Novye informatsionnye tekhnologii na poroge XXI veka* [Telemedicine. New information technologies on the threshold of the XXI century]. Saint Petersburg: Anatoliya Publ., pp. 253–272. (In Russian)
- Suvorov, N. B., Uriash, V. V., Katinas, V. Ya. (1979) Adaptivnaya modifikatsiya neyrofiziologicheskikh i vegetativnykh protsessov pri polozhitel'nom pishchevom i otritsatel'nom vkusovom avtopodkreplenii [Adaptive modification of neurophysiological and vegetative processes on positive food and negative taste autoreinforcement]. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova — Sechenov Physiological Journal of the USSR*, vol. 65, no. 10, pp. 1431–1440. (In Russian)
- Suvorov, N. B., Sergeev, T. V., Agapova, E. A., Anisimov, A. A. (2024) *Sposob reabilitatsii cheloveka, nakhodyashchegosya v sostoyanii psikhofiziologicheskogo napryazheniya* [Method for rehabilitation of person in state of psychophysiological stress]. Patent RU2833544C2. Register date 23.01.2025. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Vassilevsky, N. N. (ed.). (1972) *Evolutsiya, ekologiya i mozg* [Evolution, ecology and the brain]. Leningrad: Meditsina Publ., 312 p. (In Russian)
- Vassilevsky, N. N., Trubachev, V. V., Suvorov, N. B. (1972a) Izmeneniya impul'snoj aktivnosti korkovykh neuronov pri izbiratel'nom podkreplenii vybrannogo diapazona ikh mezhimpul'snykh intervalov [Changes in the impulse activity of cortical neurons during selective reinforcement of a selected range of their interpulse intervals]. *Neyrofiziologiya*, vol. 4, no. 4, pp. 339–348. (In Russian)
- Vassilevsky, N. N., Suvorov, N. B., Trubachev, V. V. (1972b) Vyrabotka ustojchivyykh izmenenij chastoty razryadov korkovykh neuronnykh populyatsij [Development of stable changes in the discharge frequency of cortical neuronal populations]. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova — Sechenov Physiological Journal of the USSR*, vol. 58, no. 5, pp. 639–646. (In Russian)
- Vassilevsky, N. N., Suvorov, N. B., Trubachev, V. V. (1972c) Ustojchivye izmeneniya chastoty i sinkhronnosti razryadov korkovykh neuronnykh populyatsij v eksperimentakh s obratnoj svyaz'yu [Stable changes in the frequency and synchronicity of discharges of cortical neuronal populations in experiments with feedback]. *Doklady Akademii nauk SSSR — Proceedings of the USSR Academy of Sciences*, vol. 206, no. 2, pp. 510–512. (In Russian)



УДК 612 + 575 + 576 + 574/577

EDN EPOMOI

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-20-25>

МикроРНК — Нобелевская премия по физиологии/медицине 2024 («Все великое начинается с малого»)

А. Н. Гринкевич ¹

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

Сведения об авторе

Лариса Николаевна Гринкевич, SPIN-код: [4925-6575](#), Scopus AuthorID: [6701739311](#), ResearcherID: [AAC-8676-2022](#), ORCID: [0000-0003-3744-5946](#), e-mail: larisa_gr_spb@mail.ru

Для цитирования: Гринкевич, А. Н. (2025) МикроРНК — Нобелевская премия по физиологии/медицине 2024 («Все великое начинается с малого»). *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 20–25. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-20-25> EDN EPOMOI

Получена 25 января 2025; прошла рецензирование 5 марта 2025; принята 17 марта 2025.

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

Права: © А. Н. Гринкевич (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В 2024 году Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американским ученым Виктору Эмбросу и Гэри Равкану — за «открытие нового фундаментального принципа регуляции активности генов» посредством небольших некодирующих молекул РНК, получивших название микроРНК. Модельным организмом исследователям послужил маленький червь нематода — *C. elegans*. В обзоре приводятся данные об истории открытия и прогрессе, достигнутом в последние годы в понимании многообразных функций микроРНК от простейших до человека. Указана важнейшая роль микроРНК в регуляции развития организмов, в когнитивных процессах, в том числе в долговременной памяти, и о связи микроРНК с нарушением когнитивных функций при болезнях Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и старческой деменции. Кроме того, последние данные свидетельствуют о высоком потенциале микроРНК для диагностики и терапии вышеперечисленных заболеваний, а также рака, диабета и сердечно-сосудистых патологий. Таким образом, открытия в области микроРНК, сделанные с использованием простейшего представителя животного мира нематоды, явились триггером для получения важнейших фундаментальных и прикладных знаний, которые смогут служить человечеству.

Ключевые слова: микроРНК, регуляция активности генов, Нобелевская премия, когнитивные функции/дисфункции, развитие организмов, болезни, *C. elegans*

MicroRNA — Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024. Great things have small beginnings

L. N. Grinkevich ¹

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

Author

Larisa N. Grinkevich, SPIN: 4925-6575, Scopus AuthorID: 6701739311, ResearcherID: AAC-8676-2022, ORCID: 0000-0003-3744-5946, e-mail: larisa_gr_spb@mail.ru

For citation: Grinkevich, L. N. (2025) MicroRNA — Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024. Great things have small beginnings. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-20-25> EDN EPOMOI

Received 25 January 2025; reviewed 5 March 2025; accepted 17 March 2025.

Funding: This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411629-7-3.1.4).

Copyright: © L. N. Grinkevich (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Victor Ambros and Gary Ruvkun for their discovery of microRNA-mediated gene regulation, using *Caenorhabditis elegans* as a model organism. This review examines the discovery's historical context and subsequent advances in understanding microRNA functions across species, from protozoa to humans. We highlight their crucial regulatory roles in organismal development and cognition, particularly in long-term memory formation and neurodegenerative processes underlying Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases, as well as senile dementia. Emerging evidence demonstrates microRNAs' diagnostic and therapeutic potential for these neurological disorders, along with cancer, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Remarkably, these fundamental insights originating from nematode research have yielded transformative biomedical applications with far-reaching implications for human health.

Keywords: microRNA, gene regulation, Nobel Prize, cognitive functions, neurodegeneration, developmental biology, diseases, *C. elegans*

Введение

Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2024 год присуждена американским ученым Виктору Эмбросу и Гэри Равкану — за «открытие нового фундаментального принципа регуляции активности генов» посредством микроРНК на уровне матричных РНК (мРНК). Эти данные были получены на модельном объекте — нематоды *C. elegans* — и опубликованы в 1993 году. Таким образом, от публикации до Нобелевской премии прошло более 30 лет, так как открытие было оценено далеко не сразу.

История открытия

С чего все началось: еще в 70-х годах прошлого столетия в руки ученых попался уникальный модельный объект для исследований. Это был маленький (длиной около 1 мм) червяк — почвенная нематода *C. elegans*. Он прозрачен, видны все его 1000 клеток, которые легко идентифицируются. Жизненный цикл червя —

20 дней, половая зрелость — три дня после рождения, что сделало *C. elegans* очень удобной моделью для изучения механизмов онтогенеза и старения. Более того, *C. elegans* — самый простой модельный организм, у которого имеется нервная система (302 нейрона). В результате полностью описан его коннектом (приблизительно 2300 синаптических связей всех нейронов между собой) (Cook et al. 2019), а также нейропептидергический коннектом, что важно для понимания организации сети нейромодуляторной сигнализации (Ripoll-Sánchez et al. 2023). В настоящее время коннектом успешно применяется для создания и обучения нейросетей. Первым среди многоклеточных организмов был секвенирован и геном *C. elegans* (Gupta, Sternberg 2003; The *C. elegans* Sequencing Consortium 1998). Большинство генов нематоды — гомологи человеческих.

Пионер в области исследований на нематоды Сидней Бреннер — лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 2002 года, полученной совместно с Робертом Хорвицем

и Джоном Э. Салстоном за «открытие генетической регуляции развития органов и программируемой клеточной гибели» (Putcha, Johnson 2004). В конце 1980-х годов в лаборатории Бреннера была обнаружена нематода — мутант по гену *lin-4*, яйца у которой накапливались прямо в теле (что хорошо видно, так как нематода прозрачна) из-за сбоя в развитии половых органов, а в лаборатории Хорвица нашли второго мутанта, *lin-14*. Эти нематоды были недоразвитыми (очень маленькими). Кроме того, стало понятно, что *lin-4* каким-то образом влияют на функционирование *lin-14*, связанное со сроками развития нематоды. Заняться этими головоломками предложили Виктору Эмбросу и Гэри Равкану, которые в результате расшифровки геномов мутантов *lin-4* и *lin-14* и постановки экспериментов со сдвигом рамки считывания гена *lin-4* (сдвиг последовательности на число нуклеотидов, не кратное трем, вызывает полную дисфункцию кодируемого белка) и обнаружили, что продукт гена *lin-4* не белок (функции гена не нарушались), а очень маленькая РНК (около 20 нуклеотидов). Более того, они показали, что эта РНК имеет комплементарный сайт связывания на мРНК гена *lin-14*, причем развитие мутантов *lin-14*, лишенных этого сайта, не регулируется через ген *lin-4*. Таким образом, было показано, что существуют РНК, которые не кодируют белки, а являются регуляторными молекулами и регуляцию осуществляют через связывание с мРНК и ее подавление. Позже эти небольшие некодирующие РНК были названы микроРНК. В результате был сделан вывод — регуляция синтеза белков может осуществляться не только на уровне транскрипции мРНК, но и на посттранскрипционном уровне посредством микроРНК через дисфункцию мРНК-мишеней. Результаты были опубликованы в журнале *Cell* в 1993 году (Lee et al. 1993; Wightman et al. 1993). Научное сообщество отреагировало так: «Червяк не человек!!».

Ситуация изменилась к 2000-м годам, когда в лаборатории Г. Равкана у *C. elegans* была открыта еще одна микроРНК — *let-7*, регулирующая сроки развития (Reinhart et al. 2000). Ее гомологи обнаружили почти у всех животных. *let-7* есть и у улитки *Helix lucorum*, которую мы используем как модель для изучения молекулярных механизмов долговременной памяти (Vasiliev et al. 2023). Более того, за несколько лет были открыты еще сотни разнообразных микроРНК у многих видов животных и человека. Стало понятно, что регуляция посредством микроРНК — фундаментальный механизм регуляции. До Нобелевской премии еще оставалось

более 20 лет, так как было непонятно, как это открытие можно использовать во благо человечества. Функциональные исследования были относительно медленными как из-за сложности биогенеза микроРНК, так и из-за наличия многочисленных мРНК-мишеней. Кроме того, потребовалось много лет, чтобы оценить значимость микроРНК для понимания физиологии и болезней человека.

Биогенез микроРНК и ее мишени

В результате проведения широкомасштабных исследований на разнообразных организмах, в том числе на человеке, было показано, что микроРНК — эндогенные высоко консервативные молекулы (около 22 нуклеотидов), каждая из которых способна осуществлять синхронное воздействие на десятки генов мишеней, необходимых для осуществления интегративных функций. На экспрессию одного белка могут влиять многие микроРНК (John et al. 2004; Lewis et al. 2003). Особенно это касается механизмов онтогенеза, когда нужно синхронно включать/выключать десятки генов в различных клеточных популяциях. Биогенез микроРНК оказался достаточно сложным процессом, в который вовлекается целый ряд белков переносчиков и ферментов, регулирующих процессинг предшественника микроРНК и созревание микроРНК. Описаны механизмы деградации мРНК или остановка их трансляции через комплементарное связывание микроРНК с мРНК-мишенями с вовлечением комплекса белков RISC. Показано, что через влияние на ферменты биогенеза микроРНК возможно блокировать биогенез микроРНК, нарушенный в ряде патологий (Grinkevich 2020). К 2019 году уже было идентифицировано 48860 зрелых эндогенных микроРНК из 271 организмов (Kozomara et al. 2019), и эта цифра продолжает увеличиваться. Только у человека их более 2000 (Diener et al. 2024). Наибольшее количество микроРНК, идентифицированных у человека, экспрессируется в мозге (около 70%) (Chen, Qin 2015).

Функции микроРНК и польза для человечества

Показано, что микроРНК играют важную роль в регуляции развития и функционирования организмов, включая рост клеток, дифференцировку и апоптоз (Jang et al. 2024; Saliminejad et al. 2019). Соответственно, нарушение биогенеза микроРНК ведет к патологиям развития. МикроРНК также связаны со многими серьезными

заболеваниями, в том числе с раком, вирусными инфекциями, а также развитием диабета и сердечно-сосудистых патологий, получены данные о возможности их лечения через воздействие на профильные микроРНК (Messina 2024; Muskan et al. 2024; Saliminejad et al. 2019). Кроме того, микроРНК обладают высоким потенциалом для диагностики перечисленных заболеваний: данные особенно широко представлены для разных видов рака, в том числе опухолей головного мозга (Jelski, Mroczko 2024).

МикроРНК широко вовлечены в развитие и функционирование ЦНС, в том числе в формирование синаптической пластичности и долговременной памяти (ДП). Описаны десятки микроРНК и сотни их мРНК мишеней, связанных с формированием ДП у многих видов животных и человека, данные о которых приведены в многочисленных обзорах (Grinkevich 2020; Hu, Li 2017; Wang et al. 2023; Wu, Kuo 2020). Вклад в идентификацию и функции микроРНК внесли и наши исследования, выполненные на виноградной улитке *Helix lucorum*, животном, обладающем простой нервной системой и достаточно разнообразным поведением. Проведя секвенирование микроРНК, мы показали наличие в ЦНС *Helix lucorum* 94 высоко консервативных микроРНК, часть из которых дифференциально экспрессировалась при обучении *Helix*. Более того, важная роль нескольких микроРНК в формировании ДП *Helix* подтверждена нами в экспериментах, показавших нарушение экспрессии этих микроРНК при дефиците обучения, вызванном разрушением серотонинергической системы (Vasiliev et al. 2023).

В последние десять лет получены многочисленные данные о важной роли микроРНК в когнитивных нарушениях при болезнях Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и старческой деменции (Juźwik et al. 2019; Wang et al. 2023; Wu, Kuo 2020). Уровень деменции в развитых странах достиг уже критических величин (8,6%), и в ближайшее время ожидается их значительный рост. Полагают, что микроРНК могут играть важную роль в диагностике вышеперечисленных заболеваний, так как они обнаруживаются в биологических жидкостях за много лет до клини-

ческих проявлений болезней (Azam et al. 2024). Преимущества метода — минимальная инвазивность, низкая стоимость, легкая доступность и безопасность. Для обнаружения микроРНК в биологических жидкостях в настоящее время интенсивно разрабатываются биосенсоры (Zhang et al. 2023). Кроме того, описан целый ряд микроРНК, которые потенциально могут быть использованы как мишени для терапии когнитивных нарушений (генетические манипуляции с микроРНК позволяют улучшать ДП) (Wang et al. 2023; Zamanian et al. 2024). Также появились многочисленные данные об опосредовании через микроРНК влияния среды на когнитивные процессы, в том числе влияния умственных и физических упражнений (Гринкевич 2020; Jessop, Toledo-Rodriguez 2018; Li et al. 2023). Более того, показано, что улучшенные когнитивные способности могут передаваться по наследству (Cintado et al. 2024).

В настоящее время наблюдается исследовательский бум в изучении роли микроРНК в когнитивных функциях и дисфункциях. Горизонт пока не виден, что определяется как многочисленностью микроРНК и их генов-мишеней, так и дифференциальной экспрессией в разных отделах мозга и различных клеточных популяциях. Оптимизм связан с развитием CRISPR/Cas технологий, направленных на редактирование эпигенома, что позволяет ожидать новых открытий как в области механизмов формирования ДП, так и в лечении когнитивных нарушений (Grinkevich 2021). Таким образом, за 30 лет пройден огромный путь от нематоды до когнитивных функций человека. В очередной раз подтверждено утверждение древних — «Все великое начинается с малого».

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

References

- Azam, H. M. H., Rößling, R. I., Geithe, C. et al. (2024) MicroRNA biomarkers as next-generation diagnostic tools for neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 17, article 1386735. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1386735> (In English)
- Chen, W., Qin, C. (2015) General hallmarks of microRNAs in brain evolution and development. *RNA Biology*, vol. 12, no. 7, pp. 701–708. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1048954> (In English)

- Cintado, E., Tezanos, P., De Las Casas, M. et al. (2024) Grandfathers-to-grandsons transgenerational transmission of exercise positive effects on cognitive performance. *The Journal of Neuroscience*, vol. 44, no. 23, article e2061232024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2061-23.2024> (In English)
- Cook, S. J., Jarrell, T. A., Brittin, C. A. et al. (2019) Whole-animal connectomes of both *Caenorhabditis elegans* sexes. *Nature*, vol. 571, no. 7763, pp. 63–71. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1352-7> (In English)
- Diener, C., Keller, A., Meese, E. (2024) The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Research*, vol. 52, no. 4, pp. 1544–1557. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1142> (In English)
- Grinkevich, L. N. (2020) Rol' mikroRNK v obuchenii i dolgovremennoj pamyati [The role of microRNAs in learning and long-term memory]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selektsii — Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, vol. 24, no. 8, pp. 885–896. <https://doi.org/10.18699/VJ20.687> (In Russian)
- Grinkevich, L. N. (2021) Redaktirovanie genoma i regulyatsiya ekspressii genov s pomoshch'yu tekhnologij CRISPR/CAS v nejrobiologii [Genome editing and regulation of gene expression using CRISPR/CAS technologies in neurobiology]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Progress in Physiological Science*, vol. 52, no. 3, pp. 4–23. <https://doi.org/10.31857/S0301179821030024> (In Russian)
- Gupta, B. P., Sternberg, P. W. (2003) The draft genome sequence of the nematode *Caenorhabditis briggsae*, a companion to *C. elegans*. *Genome Biology*, vol. 4, no. 12, article 238. <https://doi.org/10.1186/gb-2003-4-12-238> (In English)
- Hu, Z., Li, Z. (2017) miRNAs in synapse development and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 45, pp. 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.014> (In English)
- Jang, D., Kim, C. J., Shin, B. H., Lim, D.-H. (2024) The biological roles of microRNAs in *Drosophila* development. *Insects*, vol. 15, no. 7, article 491. <https://doi.org/10.3390/insects15070491> (In English)
- Jelski, W., Mroczko, B. (2024) MicroRNAs as biomarkers of brain tumor. *Cancer Management and Research*, vol. 16, pp. 1353–1361. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S484158> (In English)
- Jessop, P., Toledo-Rodriguez, M. (2018) Hippocampal *TET1* and *TET2* expression and DNA hydroxymethylation are affected by physical exercise in aged mice. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 6, article 45. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00045> (In English)
- John, B., Enright, A. J., Aravin, A. et al. (2004) Human microRNA targets. *PLoS Biology*, vol. 2, no. 11, article e363. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020363> (In English)
- Jużwik, C. A., Drake, S. S., Zhang, Y. et al. (2019) microRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: A systematic review. *Progress in Neurobiology*, vol. 182, article 101664. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101664> (In English)
- Kozomara, A., Birgaoanu, M., Griffiths-Jones, S. (2019) miRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*, vol. 47, no. D1, pp. D155–D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141> (In English)
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., Ambros, V. (1993) The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, vol. 75, no. 5, pp. 843–854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y) (In English)
- Lewis, B. P., Shih, I.-H., Jones-Rhoades, M. W. et al. (2003) Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*, vol. 115, no. 7, pp. 787–798. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)01018-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)01018-3) (In English)
- Li, T., Tao, X., Sun, R. et al. (2023) Cognitive-exercise dual-task intervention ameliorates cognitive decline in natural aging rats via inhibiting the promotion of LncRNA NEAT1/miR-124-3p on caveolin-1-PI3K/Akt/GSK3β Pathway. *Brain Research Bulletin*, vol. 202, article 110761. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110761> (In English)
- Messina, S. (2024) The RAS oncogene in brain tumors and the involvement of *let-7* microRNA. *Molecular Biology Reports*, vol. 51, no. 1, article 531. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09439-z> (In English)
- Muskan, M., Abeysinghe, P., Cecchin, R. et al. (2024) Therapeutic potential of RNA-enriched extracellular vesicles: The next generation in RNA delivery via biogenic nanoparticles. *Molecular Therapy*, vol. 32, no. 9, pp. 2939–2949. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.02.025> (In English)
- Putcha, G. V., Johnson, E. M. Jr. (2004) Men are but worms: Neuronal cell death in *C. elegans* and vertebrates. *Cell Death and Differentiation*, vol. 11, no. 1, pp. 38–48. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401352> (In English)
- Reinhart, B. J., Slack, F. J., Basson, M. et al. (2000) The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, vol. 403, no. 6772, pp. 901–906. <https://doi.org/10.1038/35002607> (In English)
- Ripoll-Sánchez, L., Watteyne, J., Sun, H. et al. (2023) The neuropeptidergic connectome of *C. elegans*. *Neuron*, vol. 111, no. 22, pp. 3570–3589. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.043> (In English)
- Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., Ghaffari, S. H. (2019) An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 5, pp. 5451–5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486> (In English)
- The *C. elegans* Sequencing Consortium (1998) Genome sequence of the nematode *C. elegans*: A platform for investigating biology. *Science*, vol. 282, no. 5396, pp. 2012–2018. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2012> (In English)
- Vasiliev, G. V., Ovchinnikov, V. Y., Lisachev, P. D. et al. (2023) The expression of miRNAs involved in long-term memory formation in the CNS of the mollusk *Helix lucorum*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 1, article 301. <https://doi.org/10.3390/ijms24010301> (In English)

- Wang, L., Shui, X., Diao, Y. et al. (2023) Potential implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis, and therapeutics of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 22, article 16259. <https://doi.org/10.3390/ijms242216259> (In English)
- Wightman, B., Ha, I., Ruvkun, G. (1993) Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, vol. 75, no. 5, pp. 855–862. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4) (In English)
- Wu, Y.-Y., Kuo, H.-C. (2020) Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedical Science*, vol. 27, no. 1, article 49. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00636-z> (In English)
- Zamanian, M. Y., Ivraghi, M. S., Gupta, R. et al. (2024) miR-221 and Parkinson's disease: A biomarker with therapeutic potential. *European Journal of Neuroscience*, vol. 59, no. 2, pp. 283–297. <https://doi.org/10.1111/ejn.16207> (In English)
- Zhang, S., Cheng, Y., Shang, H. (2023) The updated development of blood-based biomarkers for Huntington's disease. *Journal of Neurology*, vol. 270, no. 5, pp. 2483–2503. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11572-x> (In English)



УДК 612.88 + 007.51

EDN ERJBTZ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-26-40>

Тест «лимита стабильности» вертикальной позы человека на стабилотроне

О. В. Кубряк ¹

¹ Национальный исследовательский университет «МЭИ»,
111250, Россия, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 14

Сведения об авторе

Олег Витальевич Кубряк, SPIN-код: 4789-2893, Scopus AuthorID: 14042079400, ResearcherID: D-1303-2013, ORCID: 0000-0001-7296-5280, e-mail: KubriakOV@mpei.ru

Для цитирования: Кубряк, О. В. (2025) Тест «лимита стабильности» вертикальной позы человека на стабилотроне. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 26–40. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-26-40> EDN ERJBTZ

Получена 11 февраля 2025; прошла рецензирование 3 марта 2025; принята 5 марта 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © О. В. Кубряк (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Исследование регуляции вертикальной позы человека имеет важное значение для научных исследований и клиники, особенно в контексте оценки баланса тела и риска падений. В последние десятилетия стабилотроны стали ключевым инструментом для объективизации в этой области. Однако их применение сопровождается рядом проблем, таких как отсутствие стандартизации приборов и методик, недостаточное метрологическое обеспечение и связанные с этим вопросы интерпретации результатов. Данный обзор подготовлен в стиле, близком к «integrative review», и направлен на поддержку методического обеспечения исследований постурального контроля, преодоление возможных искажений в этой области, призван способствовать повышению качества исследований. Фокус — на тест лимита стабильности (Limits of Stability Test), один из наиболее распространенных методов оценки границ управления равновесием при наклонах тела. Особое внимание уделено эволюции методик и технологий, а также современному состоянию вопроса. Несмотря на широкое использование стабилотронов, существует множество вариаций теста, что затрудняет сопоставление данных и разработку единых нормативов. Рассматриваются технические особенности оборудования, влияние локальных подходов производителей и проблемы воспроизводимости результатов. Обсуждаются альтернативные методы, такие как тест функционального дотягивания (Functional Reach Test), и их сравнение с тестом лимита стабильности. В заключение делается вывод о необходимости стандартизации методик и формирования надежной нормативной базы для объективной оценки регуляции вертикальной позы. Предлагается объединить усилия для преодоления локальных подходов и повышения качества исследований в областях, связанных с контролем позы и движений.

Ключевые слова: тест лимита стабильности, опорные реакции, стабилотрон, стабиграф, силовая платформа, вертикальная поза человека

The Limit of Stability: A test for assessing human upright posture control using stabilometry

O. V. Kubryak ¹

¹ National Research University 'Moscow Power Engineering Institute',
17 Krasnokazarmennaya Str., Moscow 111250, Russia

Author

Oleg V. Kubryak, SPIN: 4789-2893, Scopus AuthorID: 14042079400, ResearcherID: D-1303-2013, ORCID: 0000-0001-7296-5280, e-mail: KubriakOV@mpei.ru

For citation: Kubryak, O. V. (2025) The Limit of Stability: A test for assessing human upright posture control using stabilometry. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 26–40. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-26-40> EDN ERJBTZ

Received 11 February 2025; reviewed 3 March 2025; accepted 5 March 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © O. V. Kubryak (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The study of human vertical posture regulation holds significant importance for both scientific research and clinical practice, particularly in assessing balance control and fall risk. Stabilometric platforms have become a fundamental tool for objective evaluation in this field, yet their application faces several challenges. These include lack of standardization in equipment and methodologies, insufficient metrological support, and difficulties in result interpretation. This review focuses on the Limits of Stability Test, one of the most widely used methods for assessing balance control boundaries during body tilts. We examine the evolution of methodologies and technologies, along with the current state of research in this area. Despite the widespread use of stabilometric platforms, the field suffers from methodological heterogeneity that complicates data comparison and hinders the development of unified standards. The analysis covers technical aspects of the equipment, the influence of manufacturers' specific approaches, and challenges in reproducing results. We also discuss alternative methods such as the Functional Reach Test, comparing them with the Limits of Stability Test. The review emphasizes the critical need for methodological standardization and establishment of reliable normative frameworks for objective assessment of vertical posture regulation. We highlight the importance of collaborative efforts to overcome localized approaches and improve research quality in posture and movement control studies.

Keywords: Limits of Stability Test, support reactions, stabilometric platform, stabilograph, force plate, human vertical posture

Введение

Объективное исследование регуляции вертикальной позы человека по опорной реакции имеет в России давнюю историю — например, можно вспомнить применение «базометра» Н. А. Смолянского в 1940-х годах (Гурфинкель и др. 1965), хотя наиболее широко сегодня известны в качестве пионерских работы В. С. Гурфинкеля и его коллег. Однако по-настоящему масштабное применение стабиллоплатформ в стране началось гораздо позже, в начале 2010-х годов, с появлением порядков оказания помощи и стандартов оснащения лечебных учреждений, включающих устройства данного типа. Развитие приборного парка способствовало появлению массы тематических публикаций, диссертационных работ, различных описаний и рекомендаций выбора методик, тестов и их вариантов. Впервые проведенный нами комплексный анализ

применения стабиллоплатформ в России (Бабанов и др. 2019; Кубряк 2020; Кубряк, Кривошей 2016; Кубряк и др. 2023) выявил тренды развития этой области, корпус экспертов, представленные на рынке марки приборов, применяемые методики, а также мифы и недостатки. Поэтому здесь цитирование ряда собственных работ обусловлено фокусировкой, наличием собранных сведений и обобщений, актуализацией темы.

Присутствие мифов или мнение о них в, казалось бы, добротной изученной области регуляции вертикальной позы человека можно обнаружить не только в отдельных изобретениях (Крикленко, Кубряк 2018), но и в широко распространенных представлениях, например, о «нормальной осанке» (Barra-López 2024). Одной из причин недостатков в исследованиях на стабиллоплатформе являлись технические особенности приборов. Например, отсутствие аттестации в Государственной системе обеспечения

единства измерений препятствует стандартизации метода, надёжной воспроизводимости результатов и разработке физиологических нормативов. Варианты методологии касались представлений или интерпретаций узкой группы изобретателей и производителей (Крикленко, Кубряк 2018). То есть, вместе с продвижением марок приборов, продвигались и локальные взгляды на порядок проведения исследований и анализа результатов, которые были не всегда критично осмыслены (Кубряк и др. 2018) пользователями — наблюдалось явное влияние техники на науку (Кубряк 2020).

В этой связи, специально для журнала «Интегративная физиология», подготовлен ряд лекционно-методических работ, приближающихся к типу «integrative review» (de Souza et al. 2010). Особо отмечу, что серия включает источники разных лет, связана с личным опытом и, в какой-то мере, с «имплицитным знанием» (Collins 2010), что призвано обеспечить большую свободу изложения и обсуждения. Цель — способствовать преодолению излишне узкого, локального взгляда на важный метод исследования регуляции вертикальной позы человека и корректировке возможных искажений.

Серия касается часто упоминаемых в литературе и в рекомендациях тестов (методик) на стабилотренинге — например, в представленных Союзом реабилитологов России в 2016 году клинических рекомендациях «Объективная оценка постуральной функции». Нередко различные тесты только обозначаются, а их описание, физиологический смысл и порядок выполнения неясны. Поэтому каждая статья будет посвящена одному типу тестов для оценки регуляции вертикальной позы человека на стабилотренинге. Первая тема — о «тесте лимита стабильности» (Limits of Stability Test), который иногда ещё называют «тест предела устойчивости».

Определение и схема теста

Суть обычно понимаемого «теста лимита стабильности» заключается в объективной (количественной) оценке способности человека удерживать свой центр тяжести в «области равновесия» при наклонах туловища, так, чтобы не пришлось переступить или падать. *Общее определение:* инструментальный способ оценки границ управления равновесием при наклонах тела человека в разные стороны из вертикальной нормализованной стойки с заданным расположением стоп.

Предлагались разные варианты проведения подобной оценки. Отличия касались, например,

числа сторон и порядка выполнения наклонов, положения стоп, режима с открытыми или закрытыми глазами, наличия зрительной обратной связи, стояния на статичной или балансирующей платформе, положения рук и другое. Использовалось и используется для экспериментальных или клинических методик в разных странах, при этом, в более свежих работах — преимущественно с применением готовых программных решений в серийно выпускаемом оборудовании (примеры: Akbaş, İnanır 2025; Alahmari, Reddy 2024; Alshehri et al. 2025; Clark et al. 1997; Glave et al. 2016; Haworth et al. 2020; Horak et al. 2009; Hou et al. 2024; Lininger et al. 2018; Nashner, Cordo 1981; Pickerill, Harter 2011; Schieppati et al. 1994; Thomsen et al. 2017).

На рисунке 1 представлена условная схема для пояснения идеи и процедуры теста лимита стабильности.

Применяются разные типы измерителей, но, обычно на сегодня это статичная стабилотренинг, что обусловлено и исходной конструкцией теста. Хотя в вариантах предлагают, например, тензостельки, качающуюся платформу или оптические датчики. В зависимости от того, какой тест под названием «теста лимита стабильности» предусмотрен производителем оборудования, конкретизированное определение (такое, чтобы в точности отражало порядок выполнения) может меняться. Например, наклоны могут выполняться на четыре стороны (4D) или восемь (8D), или обозначаться как «круговое движение». Или степень наклона может задаваться различным образом, включая зрительную обратную связь как на рисунке 1, или иначе. При этом для организации зрительной связи могут применять внешний монитор или стереошлем. Или — без зрительной связи. Иными словами, проблема сопоставления данных и соответствующей стандартизации теста «лимита стабильности» существует долгое время и полностью не преодолена (Miner et al. 2020; Nolf et al. 2024; Pickerill, Harter 2011).

Таким образом, для точного описания или определения «теста лимита стабильности», или при попытке проверки, или воспроизведения результатов, необходимо учитывать конкретную методику, которая должна быть тщательно описана.

Путь к тесту «лимита стабильности»

В основе — попытка оценить баланс сил, связанных с удержанием человеком позы или потерей равновесия. Предпосылки для теста «лимита стабильности» следует искать примерно с XVII века (рис. 2). Взгляд на человека

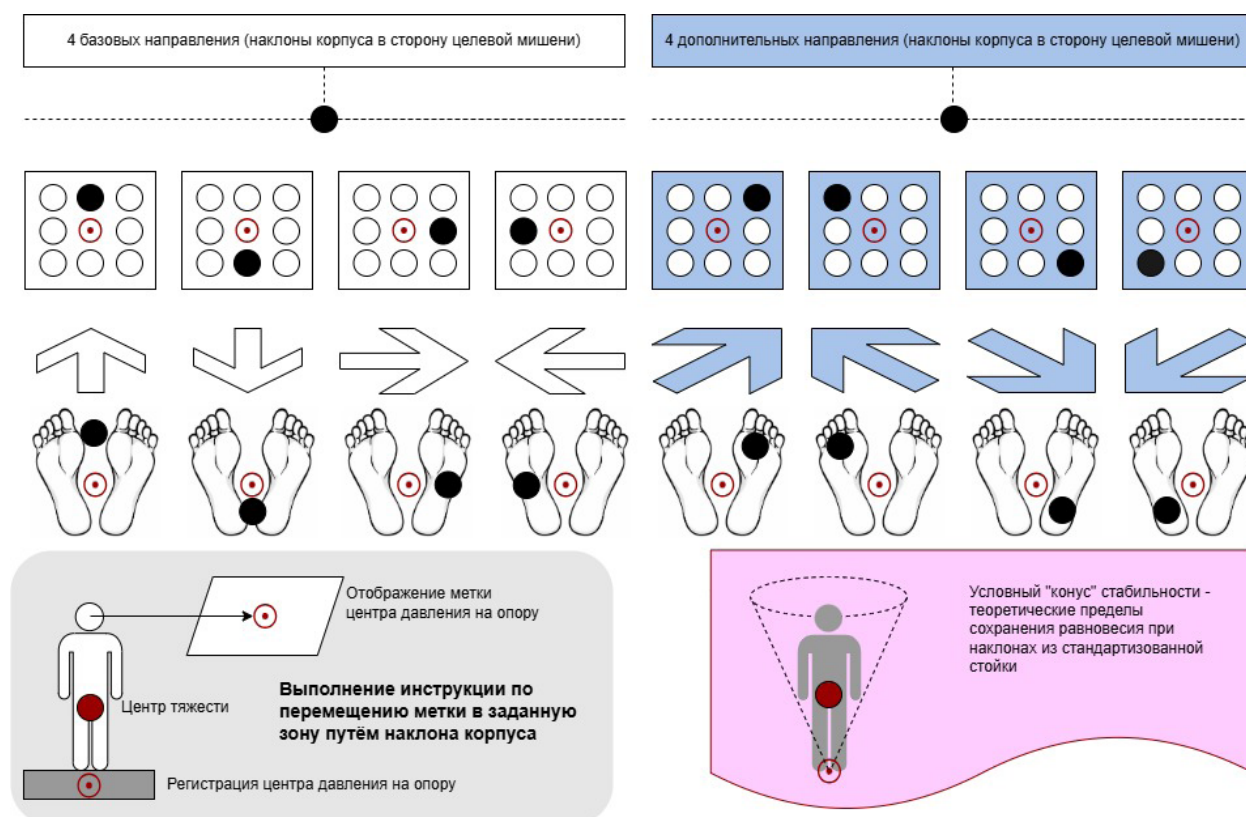


Рис. 1. Обобщенная условная схема вариантов теста лимита стабильности в вертикальной позе

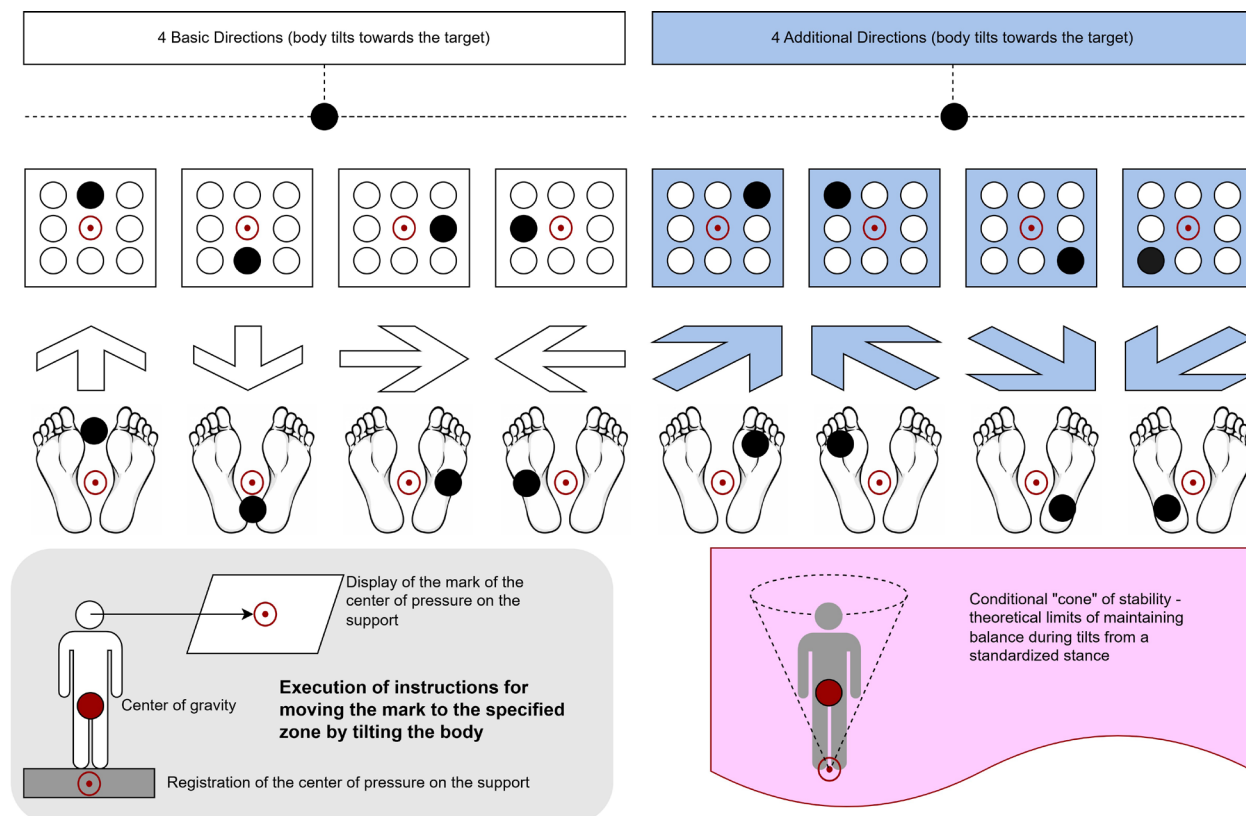


Fig. 1. Schematic representation of methodological variations in the Limits of Stability Test for upright posture assessment

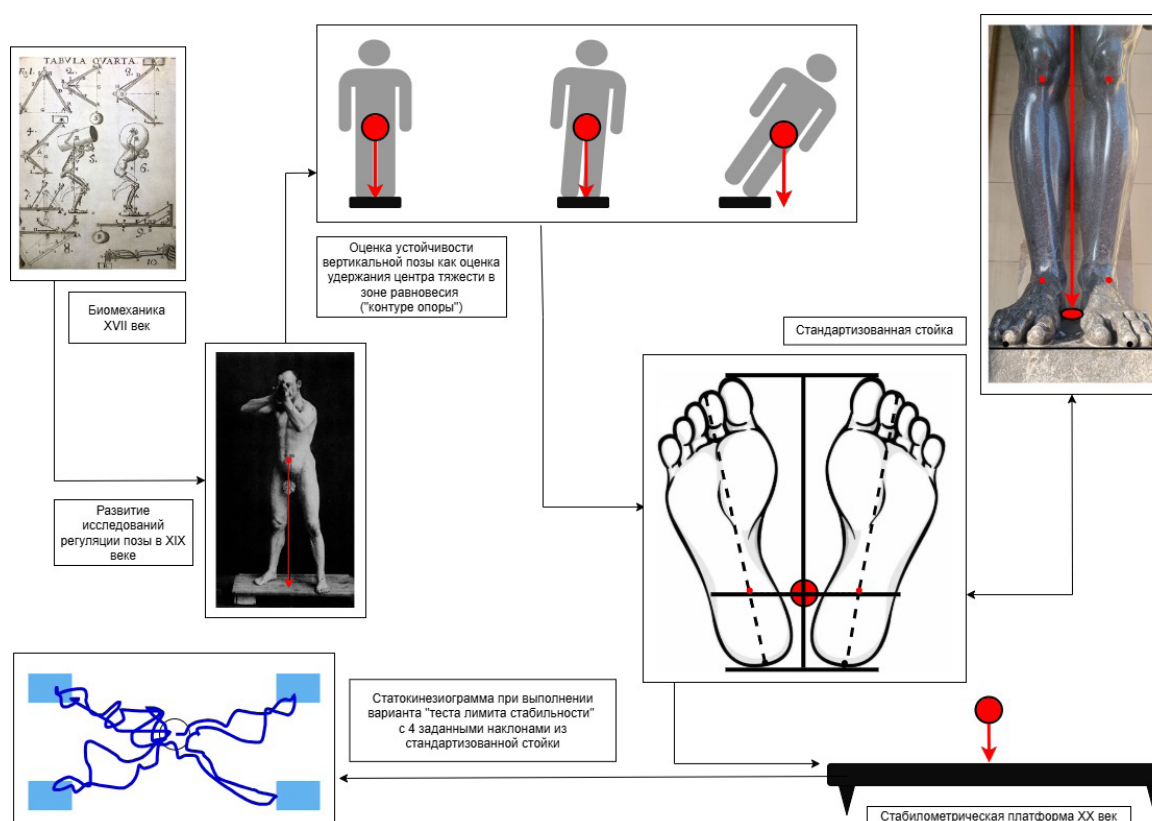


Рис. 2. Условная схема развития исследований устойчивости вертикальной позы человека к формированию современных вариантов «теста лимита стабильности». С использованием иллюстраций из работ Боррелли и Брауна и Фишера (Braune, Fischer 1985); пояснения в тексте

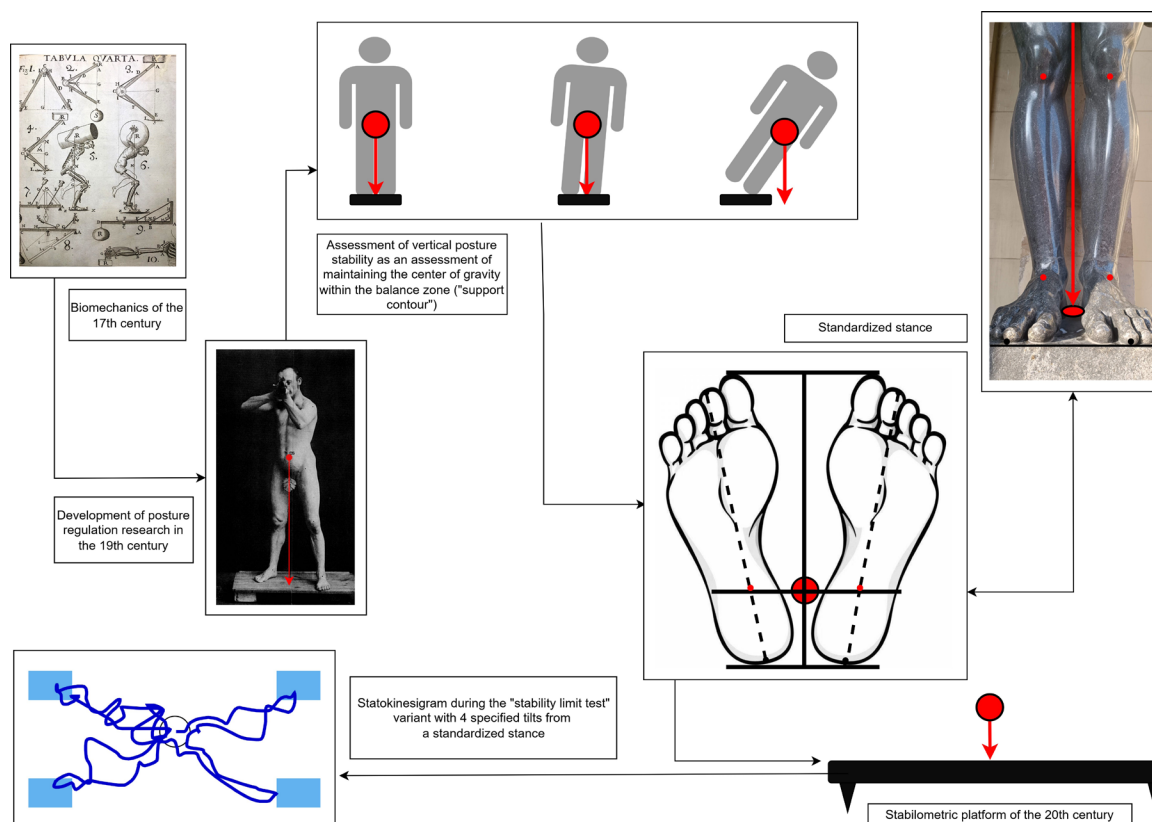


Fig. 2. Historical development of postural stability assessment methodologies culminating in contemporary Limits of Stability Test protocols. Illustrations taken from (Braune, Fischer 1985). See the text for explanations

как на систему рычагов и шарниров, позволил Боррелли применить физические расчёты для оценки движения и силы мышц (Piolanti et al. 2018; Pore 2005) — открыть как направление биомеханику и, возможно, физиологи движений. Отсюда только шаг до попыток оценить устойчивость вертикальной позы.

Различные наблюдения, наработки и находки многих учёных, накапливаясь, привели во второй половине XIX века к появлению более тонких представлений о регуляции движений и позы — физиологических. По причине ограниченности журнальной статьи пропустим сведения о многих русских и зарубежных учёных, чей труд способствовал появлению разнообразных методик, приспособлений и приборов. Прежде всего, связанных с исследованием поведения центра тяжести (Braune, Fischer 1985). Далее, в 1924 году, в своём главном труде «Установка тела» Магнус отмечал: «В неживой природе эта проблема сравнительно проста. Если знать положение центра тяжести по отношению к опорной плоскости, то этим уже решён вопрос, находится ли тело в равновесии и является ли это равновесие устойчивым или неустойчивым... У большинства же организмов и в особенности у высших животных эта проблема гораздо сложнее. Если попытаться поставить скелет человека на землю в вертикальном положении, то он просто упадёт... Поддержание положения тела и равновесия обуславливается и сохраняется афферентными возбуждениями, которые исходят от различных органов» (Магнус 1962). Данные представления соотносятся с отечественными системными теориями, например, теорией функциональных систем (Анохин 1968).

В XX веке работы В. С. Гурфинкеля и коллег во многом способствовали выделению исследований управления вертикальной позой в отдельную область («позную активность», «постурологию», «баланс тела», «постуральный контроль») (Ivanenko, Gurfinkel 2018) и также послужили базой и ориентиром для исследований и создания технологий Нэшнера и его коллег (Nashner 1971; 1972; Nashner, Cordo 1981). Обобщая предшествующий и личный опыт, Гурфинкель указывает на три подхода к определению устойчивости стояния: «1) Биомеханический, основанный на соотношении веса, роста и величины площади опоры. 2) Определение устойчивости как способности противостоять приложенным извне силам, нарушающим равновесие. 3) Определение устойчивости, базирующееся на учёте постоянных колебаний центра тяжести в условиях естественного удобного стояния» (Гурфинкель и др. 1965). При этом сам Гурфинкель тогда выделял

третий подход, называемый «стабилография». Не позже 1970-х годов появились образцы серийных стабилографов (стабилоплатформ) для клиники (Terekhov 1976).

Таким образом, примерно к 1980-м годам всё — теория и уровень развития технологий — было готово к появлению новых тестов для оценки устойчивости стояния, одним из которых стал «тест лимита стабильности».

Механизмы управления позой и «лимит стабильности»

Описаны разные концепции, которые призваны объяснить физиологические механизмы постурального контроля у человека (Duarte, Watanabe 2023; Ivanenko, Gurfinkel 2018). Наиболее развитые касаются системных теорий, которые хорошо соотносятся с приведенным выше пояснением Магнуса о роли «афферентных возбуждений». Например, Петерка и Локлин объясняют гибкость управления контролем позы (в различных условиях окружающей среды и в ответ на различные возмущения) механизмом сенсомоторной обратной связи, который не включает в себя предиктивный или прямой контроль и имеет относительно длительную задержку времени в 150–200 мс (Peterka, Loughlin 2004). При этом управление обратной связью представляется доминирующим фактором контроля позы. Тело человека в данной концепции моделируется как линейаризованный перевернутый маятник. Положение тела в пространстве определяется гравипептивной системой (подразумевается преимущественно вестибулярная сигнализация), а положение тела относительно ориентации стопы определяется проприоцептивной системой. Информация о скорости также используется посредством дифференциации измерений положения тела «нейронным контроллером». Каждый сенсорный канал включает шум, причем «шум гравипептивного канала в шесть раз больше шума проприоцептивного канала». Оценка внутренней ориентации обеспечивается взвешенной комбинацией гравипептивных и проприоцептивных вкладов («гипотезой сенсорного перевеса»). Следует отметить, что существуют представления о ключевой роли опорной афферентации (от стоп) — вклад И. Б. Козловской (Левик 2020).

Горак и соавторы описывают регуляцию баланса тела в виде прикладной модели из шести пересекающихся систем (Horak et al. 2009), каждой из которых присвоены названия: (1) «Биомеханические ограничения», (2) «Пределы устойчивости/Вертикальность»,

(3) «Предвосхищающие постральные коррек-
тировки», (4) «Постуральные реакции», (5) «Сен-
сорная ориентация», (6) «Устойчивость при
ходьбе». Тесты типа «лимита стабильности»
относятся ко второй. Достоинством такого
представления следует считать простоту, до-
ступность восприятия и наглядную связь с раз-
личными методиками оценки регуляции позы
и движений — для каждой из шести частей
предлагается группа специфических тестов.
Соответственно, модель часто используется
в качестве классификационной схемы для ха-
рактеристики новых тестов или состояний
пациентов (Lektip et al. 2024; Onuma et al. 2023).

В работах многих авторов были показаны
результаты влияния тем или иным образом
организованного изменения сенсорного обе-
спечения позы, включая легкие касания (Кожина
и др. 2017; Goar et al. 2025). Однако, согласно
концепции Петерки и Локлина, риск падения
увеличивается после любых изменений в окру-
жающей среде, поскольку это меняет доступные
центральной нервной системе сенсорно-ори-
ентационные сигналы, даже если это изменение
восстанавливает точную информацию об ори-
ентации тела. Наши собственные данные ука-
зывают на возможность как улучшения, так
и «перерегулирования» в управлении верти-
кальной позой при изменении параметров
зрительной обратной связи (Кубряк, Ковальчук
2024).

В пользу ключевой роли «сенсорных пере-
весов» в организации позы во время выполнения
теста «лимита стабильности» можно отнести,
например, сведения о связи формы индивиду-

ального опорного контура (в какую сторону
наклоняться легче) с устойчивостью позы (Tomita
et al. 2021), мнение о влиянии шейной проприо-
цепции (Karanfil et al. 2024; Reddy et al. 2023)
и другие. Влияние обучения на улучшение мо-
торного контроля, в том числе, отслеживаемое
с помощью теста «дотягивания» (Uchida et al.
2024), можно интерпретировать и как оптими-
зацию управления сенсорными потоками. В свою
очередь, центральная нервная система может
активировать различные группы двигательных
единиц в соответствии с задачей, например,
чтобы соответствовать требованиям к силе
и направлению наклона (Cohen et al. 2021; 2023).

Практический смысл и альтернативы

Различные способы оценки устойчивости,
созданные эмпирически и сходные по общему
назначению с «тестом лимита стабильности»,
использовались в практической медицине, ве-
роятно, очень давно. Близкой современной
альтернативой «тесту лимита стабильности»,
реализуемой без приборов, является «тест
функционального дотягивания» (Functional
Reach Test) (табл. 1). Введён в практику Дункан
с коллегами (Duncan et al. 1990), которые обо-
бщили практический опыт и провели исследова-
ния с применением стабилотомы и другой
аппаратуры, в результате чего обосновали новый
тест. Суть процедуры — вытягивание руки сто-
ящим человеком вдоль стены максимально
вперёд, без переступания из фиксированной
позиции стоп, где количественной оценкой
является длина отрезка между начальным

Табл. 1. Условное сравнение двух тестов

Характеристика	Limits of Stability Test	Functional Reach Test
Оборудование	Стабилотоме	Не требуется (линейка или рулетка)
Точность	Объективные измерения	Элемент субъективности
Направления оценки стабильности позы	В разные стороны	Только вперед
Сложность выполнения	Более сложная	Простая

Table 1. Comparative analysis of postural stability assessment methods:
Limits of Stability Test vs. Functional Reach Test

Parameter	Limits of Stability Test	Functional Reach Test
Equipment	Stabilometry platform	Basic tools (ruler/tape)
Accuracy	High-precision quantitative data	Subjective visual assessment
Directional assessment	Multi-directional	Unidirectional (anterior only)
Applicability	More complex	Easy

и финишным положением третьей пястной кости (кисть для измерения сжимается в кулак). Позже были предложены тесты с «дотягиванием» в разных направлениях, а также для нижних конечностей (Kattilakoski et al. 2023).

Практический смысл обоих тестов касается оценки «динамического равновесия», оценки риска падений. Хотя оба теста имеют похожее назначение, существуют мнения, что «тест функционального дотягивания» не выполняет или не в полной мере выполняет предназначение (Moriyama et al. 2022; Wernick-Robinson et al. 1999). «Тест функционального дотягивания» — это быстрый и простой клинический тест, который можно легко проводить в различных условиях. Однако для более солидных исследований, как правило, применяется стабилотформа, а также предпринимаются попытки объективизации «дотягивания» с помощью различных датчиков (Francisco et al. 2024).

То есть, развитие тестов и в целом новых технологий в биомедицинских областях базируется на доступной технической базе и движется в сторону большей объективизации и цифровизации (Song et al. 2025; Tandon et al. 2024).

Влияние обучения

При организации биологической обратной связи для теста на стабилотформе могут проявляться эффекты обучения (Kim et al. 2021; Summers et al. 2022). Рост доступности биологической обратной связи с самого начала обеспечил этой технологии большое внимание исследователей и врачей (Hamman et al. 1992), для моторного обучения (Shumway-Cook et al. 2023). Широкое применение тренингов на стабилотформе с биологической обратной связью демонстрирует наличие эффекта, что подразумевает и возможность обучения при проведении похожих на тренинги тестов. Для проведения тестов такого рода производители стабилотформ, как правило, сегодня рекомендуют провести предварительное обучение, чтобы исключить этот фактор в оценках результатов, если не стоит иная задача.

Процедура и оценка результатов

Тезисное описание процедуры (рис. 1), по типу пионерской разработки от Нэшнера с коллегами, существовавшей в 1984–2008 годы компании разработчика (Natus Medical Incorporated... 2008), во многом задавшей ориентир для других производителей:

- испытуемый (пациент) устанавливается на стабилотформе в стандартизированной стойке;
- на экране перед испытуемым отображается целевая зона, которую он должен достичь, смещая свой центр тяжести;
- испытуемому необходимо точно смещаться в восьми направлениях (вперёд, назад, в стороны и по диагоналям);
- тест оценивает, насколько далеко испытуемый может сместить центр тяжести, сохраняя равновесие.

Результаты теста типа «лимита стабильности» касаются, например, подобных характеристик:

- 1) процент максимального смещения общего центра давления в направлении цели при первой попытке — отражает начальную реакцию и способность достичь цели;
- 2) максимальное (достигнутое) смещение общего центра давления в процентах от теоретического предела стабильности;
- 3) процент точности движений в заданном направлении — показывает, насколько прямолинейно пациент движется к цели (учитываются отклонения от траектории);
- 4) время, необходимое для начала движения после появления целевой зоны (мишени);
- 5) средняя скорость смещения общего центра давления;
- 6) сравнение показателей для разных сторон.

Метрики сравниваются с «нормативными значениями» — оценивается, насколько близко испытуемый приближается к теоретическому пределу стабильности («лимит стабильности»). Пример трактовки — асимметрия может рассматриваться как дисбаланс в работе мышц или последствия травмы. В зависимости от выбранной теоретической базы трактовки могут отличаться (Кубряк 2020).

Ключевым вопросом для интерпретации результатов при данном подходе является разработка надёжных нормативов. Проблемы касаются уже упоминавшихся вопросов метрологии, стандартизации приборов и методик. Существуют нормативы, разработанные или заданные по каким-либо основаниям для той или иной системы (Nolff et al. 2024). При этом полностью не решены проблемы адекватности расчётных показателей сигналов от стабилотформы для проведения оценок — сравнений (Гроховский, Кубряк 2018). Иными словами, выбор приборов и технологий, их использование требуют хорошего понимания исследователем цели и задач своей работы.

Стабилотоме для теста

Стабилотоме применяются в большом числе количественных тестов (Chen et al. 2021), включая «тест лимита стабильности». Его обычно относят к «динамической постурографии» в контексте идеологии, разработанной преимущественно Нэшнером и коллегами. В этой связи, вопрос выбора прибора и его применения является базовым для реализации теста. Здесь мы подразумеваем статичные (неподвижные) стабилотоме, которые представлены в России многими марками (Бабанов и др. 2019).

Базовые вопросы при выборе стабилотоме можно свести к четырем:

- метрологическое обеспечение (связано с надежностью измерений, воспроизводимостью, стандартизацией);
- удобство применения, дизайн прибора (связано с целью исследований, научной областью, приверженностью «фирменным» методикам);
- программное обеспечение (связано с поддержкой разных методик и их вариаций и отличий);
- доступность (связана с ценой, условиями приобретения и использования).

Выполнение «теста лимита стабильности» или его аналога для какой-либо марки прибора со штатным программным обеспечением имеет особенности, иногда довольно сильно отличающиеся процедуры выполнения тестов друг от друга, как это было отмечено выше. Поэтому необходимо уточнять порядок для конкретной марки прибора.

Заключение

Ставший почти «стандартным» тест «лимита стабильности», сформированный когда-то в общем виде для ныне несуществующей фирмы как оригинальное решение, сегодня имеет много вариаций. Это, полагаю, недостаточно учитывается при подготовке методических и клинических рекомендаций, диссертаций и других научных работ — в контексте точного, тщательного описания процедуры выполнения теста, возможности его воспроизводимости в разных условиях и на разной аппаратуре и трактовки результата. В свою очередь, локализация представлений о «правильности» той или иной методики базируется обычно на частном технологическом решении. В этой связи, есть проблемы стандартизации процедуры теста, проводимых измерений и формирования надёжной нормативной базы. Развитие объективных исследований регуляции вертикальной позы человека требует объединения усилий исследователей для разумной стандартизации.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Conflict of Interest

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

Литература

- Анохин, П. К. (1968) *Биология и нейрофизиология условного рефлекса*. М.: Медицина, 547 с.
- Бабанов, Н. Д., Каленова, А. А., Серченко, Я. А. и др. (2019) Стандартизация, взаимозаменяемость и анализ предложений стабилотоме в России. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*, № 9-10, с. 10–17. <https://doi.org/10.26347/1607-2502201909-10010-017>
- Гроховский, С. С., Кубряк, О. В. (2018) Метод интегральной оценки эффективности регуляции позы человека. *Медицинская техника*, № 2 (308), с. 49–52.
- Гурфинкель, В. С., Коц, Я. М., Шик, М. А. (1965) *Регуляция позы человека*. М.: Наука, 256 с.
- Кожина, Г. В., Левик, Ю. С., Попов, А. К., Сметанин, Б. Н. (2017) Влияние пассивного тактильного контакта руки на поддержание вертикальной позы человека. *Физиология человека*, т. 43, № 4, с. 70–77. <https://doi.org/10.7868/S0131164617030092>
- Крикленко, Е. А., Кубряк, О. В. (2018) Анализ научной области на примере исследования российских патентов. *Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены*, № 4 (146), с. 229–249. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.4.12>
- Кубряк, О. В. (2020) Как техника предшествует науке (на примере силовых платформ). *Гуманитарный вестник*, № 2 (82), с. 1–13. <https://doi.org/10.18698/2306-8477-2020-2-656>
- Кубряк, О. В., Багдасарьян, Н. Г., Глазачев, О. С. и др. (2018) Инструменты исследователя и врача: границы достижимых результатов и влияние на выводы исследований. По материалам круглого стола на XIV Вейновских чтениях, 10 февраля 2018 года. К 120-летию П. К. Анохина. *Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены*, № 6 (148), с. 386–406. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.6.18>

- Кубряк, О. В., Ковальчук, С. В. (2024) Искусственный сенсорный компонент в системе человек — машина с комбинированной обратной связью. *Проблемы управления*, № 6, с. 27–37.
- Кубряк, О. В., Кривошей, И. В. (2016) Анализ научной области на примере обзора диссертационных работ. *Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены*, № 6 (136), с. 52–68. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2016.6.04>
- Кубряк, О. В., Мезенчук, А. И., Пак, С. А. (2023) Применение стабиллоплатформ и корпус экспертов в российских диссертациях за 2016–2022 годы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, т. 22, № 2, с. 105–114. <https://doi.org/10.17816/430299>
- Левик, Ю. С. (2020) Исследования в космосе и новые концепции в физиологии движений. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, т. 54, № 6, с. 80–91. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2020-54-6-80-91>
- Магнус, Р. (1962) *Установка тела: экспериментально-физиологические исследования отдельных определяющих установку тела рефлексов, их взаимных влияний и их расстройств*. М.; Л.: Академия наук СССР, 624 с.
- Akbaş, E., İnanır, M. (2025) Evaluation of balance in children with hemophilia and the effect of balance on quality of life. *Gait & Posture*, vol. 117, pp. 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2025.01.015>
- Alahmari, K. A., Reddy, R. S. (2024) Biomechanical analysis of limits of stability using computerized posturography: Correlations with functional mobility in elderly individuals with hip osteoarthritis — a cross-sectional study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 12, article 1440393. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1440393>
- Alshehri, S. H. S., Reddy, R. S., ALMohiza, M. A. et al. (2025) Influence of cervical muscle strength and pain severity on functional balance and limits of stability in elderly individuals with chronic nonspecific neck pain: A cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, vol. 25, no. 1, article 18. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05670-2>
- Barra-López, M. E. (2024) The standard posture is a myth: A scoping review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 56, article jrm41899. <https://doi.org/10.2340/jrm.v56.41899>
- Braune, W., Fischer, O. (1985) *On the centre of gravity of the human body (as related to the equipment of the German infantry soldier)*. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., 96 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-69611-4>
- Chen, B., Liu, P., Xiao, F. et al. (2021) Review of the upright balance assessment based on the force plate. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 5, article 2696. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052696>
- Clark, S., Rose, D. J., Fujimoto, K. (1997) Generalizability of the limits of stability test in the evaluation of dynamic balance among older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 78, no. 10, pp. 1078–1084. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(97\)90131-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90131-3)
- Cohen, J. W., Vieira, T. M., Ivanova, T. D., Garland, S. J. (2023) Regional recruitment and differential behavior of motor units during postural control in older adults. *Journal of Neurophysiology*, vol. 130, no. 5, pp. 1321–1333. <https://doi.org/10.1152/jn.00068.2023>
- Cohen, J. W., Vieira, T. M., Ivanova, T. D. et al. (2021) Maintenance of standing posture during multi-directional leaning demands the recruitment of task-specific motor units in the ankle plantarflexors. *Experimental Brain Research*, vol. 239, no. 8, pp. 2569–2581. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06154-0>
- Collins, H. (2010) *Tacit and explicit knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 200 p. <https://doi.org/10.7208/chicago/9780226113821.001.0001>
- De Souza, M. T., da Silva, M. D., de Carvalho, R. (2010) Integrative review: What is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, vol. 8, no. 1, pp. 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Duarte, M., Watanabe, R. N. (2023) Postural control in humans: Theories, modeling, and quantification. In: C. B. Lombello, P. A. da Ana (eds.). *Current trends in biomedical engineering*. Cham: Springer Publ., pp. 17–34. https://doi.org/10.1007/978-3-031-38743-2_2
- Duncan, P. W., Weiner, D. K., Chandler, J., Studenski, S. (1990) Functional reach: A new clinical measure of balance. *Journal of Gerontology*, vol. 45, no. 6, pp. M192–M197. <https://doi.org/10.1093/geronj/45.6.m192>
- Francisco, L., Duarte, J., Godinho, A. N. et al. (2024) Sensor-based systems for the measurement of Functional Reach Test results: A systematic review. *PeerJ Computer Science*, vol. 10, no. 1, article e1823. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.1823>
- Glave, A. P., Didier, J. J., Weatherwax, J. et al. (2016) Testing postural stability: Are the Star Excursion Balance Test and Biodex Balance System Limits of Stability Tests consistent? *Gait & Posture*, vol. 43, pp. 225–227. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.09.028>
- Goar, M. H., Barnett-Cowan, M., Horslen, B. C. (2025) Light touch alters vestibular-evoked balance responses: Insights into dynamics of sensorimotor reweighting. *Journal of Neurophysiology*, vol. 133, no. 1, pp. 142–161. <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2024>
- Hamman, R. G., Mekjavic, I., Mallinson, A. I., Longridge, N. S. (1992) Training effects during repeated therapy sessions of balance training using visual feedback. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 73, no. 8, pp. 738–744. PMID: 1642525
- Haworth, J., Goble, D., Pile, M., Kendall, B. (2020) BTrackS limits of stability test is a reliable assessment of volitional dynamic postural control. *Gait & Posture*, vol. 80, pp. 298–301. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.06.024>
- Horak, F. B., Wrisley, D. M., Frank, J. (2009) The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Physical Therapy*, vol. 89, no. 5, pp. 484–498. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080071>

- Hou, W., Wu, F., Wang, Y. et al. (2024) Predicting slight freezing of gait in Parkinson's disease with anticipatory postural adjustments and limits of stability. *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 123, article 106949. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106949>
- Ivanenko, Y., Gurfinkel, V. S. (2018) Human postural control. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, article 171. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00171>
- Karanfil, E., Salci, Y., Fil Balkan, A. et al. (2024) The acute effect of cervical mobilization on balance in patients with multiple sclerosis: A single-blind, randomized, controlled trial. *Neurological Research*, vol. 46, no. 1, pp. 65–71. <https://doi.org/10.1080/01616412.2023.2257455>
- Kattilakoski, O., Kauranen, N., Leppänen, M. et al. (2023) Intrarater reliability and analysis of learning effects in the Y Balance Test. *Methods and Protocols*, vol. 6, no. 2, article 41. <https://doi.org/10.3390/mps6020041>
- Kim, S.-M., Qu, F., Lam, W.-K. (2021) Analogy and explicit motor learning in dynamic balance: Posturography and performance analyses. *European Journal of Sport Science*, vol. 21, no. 8, pp. 1129–1139. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1827046>
- Lektip, C., Rungruangbaiyok, C., Nawarat, J. et al. (2024) The relationship between components of postural control and locomotive syndrome in older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 21, no. 10, article 1349. <https://doi.org/10.3390/ijerph21101349>
- Lininger, M. R., Leahy, T. E., Haug, E. C., Bowman, T. G. (2018) Test-retest reliability of the limits of stability test performed by young adults using Neurocom® Vsr Sport. *International Journal of Sports Physical Therapy*, vol. 13, no. 5, pp. 800–807. PMID: 30276012
- Miner, D. G., Harper, B. A., Glass, S. M. (2020) Validity of postural sway assessment on the Biodex BioSway™ compared with the NeuroCom Smart Equitest. *Journal of Sport Rehabilitation*, vol. 30, no. 3, pp. 516–520. <https://doi.org/10.1123/jsr.2020-0227>
- Moriyama, Y., Yamada, T., Shimamura, R. et al. (2022) Movement patterns of the functional reach test do not reflect physical function in healthy young and older participants. *PLoS One*, vol. 17, no. 3, article e0266195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266195>
- Nashner, L. M. (1971) A model describing vestibular detection of body sway motion. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 72, no. 1-6, pp. 429–436. <https://doi.org/10.3109/00016487109122504>
- Nashner, L. M. (1972) Vestibular postural control model. *Kybernetik*, vol. 10, no. 2, pp. 106–110. <https://doi.org/10.1007/BF00292236>
- Nashner, L. M., Cordo, P. J. (1981) Relation of automatic postural responses and reaction-time voluntary movements of human leg muscles. *Experimental Brain Research*, vol. 43, no. 3-4, pp. 395–405. <https://doi.org/10.1007/BF00238382>
- Natus Medical Incorporated to acquire NeuroCom International for \$18M. (2008) *BioSpace*. [Online]. Available at: <https://www.biospace.com/natus-medical-incorporated-to-acquire-neurocom-international-for-18m> (accessed 10.02.2025).
- Nolff, M. R., Kapur, S., Kendall, B. J. et al. (2024) An initial set of reference values for the Balance Tracking System (BTrackS) Limits of Stability protocol. *Gait & Posture*, vol. 107, pp. 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2023.09.008>
- Onuma, R., Hoshi, F., Tozawa, R. et al. (2023) Reliability and validity of quantitative evaluation of anticipatory postural adjustments using smartphones. *Journal of Physical Therapy Science*, vol. 35, no. 7, pp. 553–558. <https://doi.org/10.1589/jpts.35.553>
- Peterka, R. J., Loughlin, P. J. (2004) Dynamic regulation of sensorimotor integration in human postural control. *Journal of Neurophysiology*, vol. 91, no. 1, pp. 410–423. <https://doi.org/10.1152/jn.00516.2003>
- Pickerill, M. L., Harter, R. A. (2011) Validity and reliability of limits-of-stability testing: A comparison of 2 postural stability evaluation devices. *Journal of Athletic Training*, vol. 46, no. 6, pp. 600–606. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-46.6.600>
- Piolanti, N., Polloni, S., Bonicoli, E. et al. (2018) Giovanni Alfonso Borelli: The precursor of medial pivot concept in knee biomechanics. *Joints*, vol. 6, no. 3, pp. 167–172. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675164>
- Pope, M. H. (2005) Giovanni Alfonso Borelli — the father of biomechanics. *Spine*, vol. 30, no. 20, pp. 2350–2355. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000182314.49515.d8>
- Reddy, R. S., Alkhamis, B. A., Kirmani, J. A. et al. (2023) Age-related decline in cervical proprioception and its correlation with functional mobility and limits of stability assessed using computerized posturography: A cross-sectional study comparing older (65+ years) and younger adults. *Healthcare*, vol. 11, no. 13, article 1924. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131924>
- Schieppati, M., Hugon, M., Grasso, M. et al. (1994) The limits of equilibrium in young and elderly normal subjects and in parkinsonians. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, vol. 93, no. 4, pp. 286–298. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90031-0)
- Shumway-Cook, A., Woollacott, M. H., Rachwani, J., Santamaria, V. (2023) *Motor control: Translating research into clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publ., 736 p.
- Song, M., Elson, J., Bastola, D. (2025) Digital Age transformation in patient-physician communication: 25-year narrative review (1999–2023). *Journal of Medical Internet Research*, vol. 27, article e60512. <https://doi.org/10.2196/60512>

- Summers, S. J., Antcliff, S., Waddington, G., Wallwork, S. (2022) Reliability and learning effects of repeated exposure to the Bertec Balance Advantage sensory organisation test in healthy individuals. *Gait & Posture*, vol. 93, pp. 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.02.004>
- Tandon, A., Cobb, B., Centra, J. et al. (2024) Human factors, human-centered design, and usability of sensor-based digital health technologies: Scoping review. *Journal of Medical Internet Research*, vol. 26, article e57628. <https://doi.org/10.2196/57628>
- Terekhov, Y. (1976) Stabilometry as a diagnostic tool in clinical medicine. *Canadian Medical Association Journal*, vol. 115, no. 7, pp. 631–633. PMID: 974950
- Thomsen, M. H., Støttrup, N., Larsen, F. G. et al. (2017) Four-way-leaning test shows larger limits of stability than a circular-leaning test. *Gait & Posture*, vol. 51, pp. 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.09.018>
- Tomita, H., Kuno, S., Kawaguchi, D., Nojima, O. (2021) Limits of stability and functional base of support while standing in community-dwelling older adults. *Journal of Motor Behavior*, vol. 53, no. 1, pp. 83–91. <https://doi.org/10.1080/00222895.2020.1723484>
- Uchida, H., Miki, A., Ida, A. et al. (2024) Effects of structured positive feedback intervention on standing reach ability among older adults admitted to a convalescent rehabilitation ward: A small-sample pilot randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine*, vol. 16, no. 1, pp. 325–336. <https://doi.org/10.1007/s41999-024-01094-8>
- Wernick-Robinson, M., Krebs, D. E., Giorgetti, M. M. (1999) Functional reach: Does it really measure dynamic balance? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 80, no. 3, pp. 262–269. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90136-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90136-3)

References

- Akbaş, E., İnanır, M. (2025) Evaluation of balance in children with hemophilia and the effect of balance on quality of life. *Gait & Posture*, vol. 117, pp. 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2025.01.015> (In English)
- Alahmari, K. A., Reddy, R. S. (2024) Biomechanical analysis of limits of stability using computerized posturography: Correlations with functional mobility in elderly individuals with hip osteoarthritis — a cross-sectional study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 12, article 1440393. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1440393> (In English)
- Alshehri, S. H. S., Reddy, R. S., AlMohiza, M. A. et al. (2025) Influence of cervical muscle strength and pain severity on functional balance and limits of stability in elderly individuals with chronic nonspecific neck pain: A cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, vol. 25, no. 1, article 18. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05670-2> (In English)
- Anokhin, P. K. (1968) *Biologiya i neyrofiziologiya uslovnogo refleksa [Biology and neurophysiology of the conditioned reflex]*. Moscow: Meditsina Publ., 547 p. (In Russian)
- Babanov, N. D., Kalenova, A. A., Serchenko, Ya. A. et al. (2019) Standartizatsiya, vzaimozamenyaemost' i analiz predlozhenij stabiloplatform v Rossii [Standardization, interoperability and market of force platforms in Russia]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі — Health Care Standardization Problems*, no. 9–10, pp. 10–17. <https://doi.org/10.26347/1607-2502201909-10010-017> (In Russian)
- Barra-López, M. E. (2024) The standard posture is a myth: A scoping review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 56, article jrm41899. <https://doi.org/10.2340/jrm.v56.41899> (In English)
- Braune, W., Fischer, O. (1985) *On the centre of gravity of the human body (as related to the equipment of the German infantry soldier)*. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., 96 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-69611-4> (In English)
- Chen, B., Liu, P., Xiao, F. et al. (2021) Review of the upright balance assessment based on the force plate. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 5, article 2696. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052696> (In English)
- Clark, S., Rose, D. J., Fujimoto, K. (1997) Generalizability of the limits of stability test in the evaluation of dynamic balance among older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 78, no. 10, pp. 1078–1084. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(97\)90131-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90131-3) (In English)
- Cohen, J. W., Vieira, T. M., Ivanova, T. D., Garland, S. J. (2023) Regional recruitment and differential behavior of motor units during postural control in older adults. *Journal of Neurophysiology*, vol. 130, no. 5, pp. 1321–1333. <https://doi.org/10.1152/jn.00068.2023> (In English)
- Cohen, J. W., Vieira, T. M., Ivanova, T. D. et al. (2021) Maintenance of standing posture during multi-directional leaning demands the recruitment of task-specific motor units in the ankle plantarflexors. *Experimental Brain Research*, vol. 239, no. 8, pp. 2569–2581. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06154-0> (In English)
- Collins, H. (2010) *Tacit and explicit knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 200 p. <https://doi.org/10.7208/chicago/9780226113821.001.0001> (In English)
- De Souza, M. T., da Silva, M. D., de Carvalho, R. (2010) Integrative review: What is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, vol. 8, no. 1, pp. 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134> (In English)
- Duarte, M., Watanabe, R. N. (2023) Postural control in humans: Theories, modeling, and quantification. In: C. B. Lombello, P. A. da Ana (eds.). *Current trends in biomedical engineering*. Cham: Springer Publ., pp. 17–34. https://doi.org/10.1007/978-3-031-38743-2_2 (In English)

- Duncan, P. W., Weiner, D. K., Chandler, J., Studenski, S. (1990) Functional reach: A new clinical measure of balance. *Journal of Gerontology*, vol. 45, no. 6, pp. M192–M197. <https://doi.org/10.1093/geronj/45.6.m192> (In English)
- Francisco, L., Duarte, J., Godinho, A. N. et al. (2024) Sensor-based systems for the measurement of Functional Reach Test results: A systematic review. *PeerJ Computer Science*, vol. 10, no. 1, article e1823. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.1823> (In English)
- Glave, A. P., Didier, J. J., Weatherwax, J. et al. (2016) Testing postural stability: Are the Star Excursion Balance Test and Biodex Balance System Limits of Stability Tests consistent? *Gait & Posture*, vol. 43, pp. 225–227. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.09.028> (In English)
- Goar, M. H., Barnett-Cowan, M., Horslen, B. C. (2025) Light touch alters vestibular-evoked balance responses: Insights into dynamics of sensorimotor reweighting. *Journal of Neurophysiology*, vol. 133, no. 1, pp. 142–161. <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2024> (In English)
- Grokhovskii, S. S., Kubryak, O. V. (2018) Metod integral'noj otsenki effektivnosti regulyatsii pozy cheloveka [A method for integral assessment of the effectiveness of posture regulation in humans]. *Meditinskaya tekhnika — Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 2, pp. 138–141. <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9799-7> (In Russian)
- Gurfinkel, V. S., Kocz, Ya. M., Shik, M. L. (1965) *Regulyatsiya pozy cheloveka [Regulation of human posture]*. Moscow: Nauka Publ., 256 p. (In Russian)
- Hamman, R. G., Mekjavic, I., Mallinson, A. I., Longridge, N. S. (1992) Training effects during repeated therapy sessions of balance training using visual feedback. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 73, no. 8, pp. 738–744. PMID: 1642525 (In English)
- Haworth, J., Goble, D., Pile, M., Kendall, B. (2020) BTrackS limits of stability test is a reliable assessment of volitional dynamic postural control. *Gait & Posture*, vol. 80, pp. 298–301. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.06.024> (In English)
- Horak, F. B., Wrisley, D. M., Frank, J. (2009) The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Physical Therapy*, vol. 89, no. 5, pp. 484–498. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080071> (In English)
- Hou, W., Wu, F., Wang, Y. et al. (2024) Predicting slight freezing of gait in Parkinson's disease with anticipatory postural adjustments and limits of stability. *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 123, article 106949. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106949> (In English)
- Ivanenko, Y., Gurfinkel, V. S. (2018) Human postural control. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, article 171. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00171> (In English)
- Karanfil, E., Salci, Y., Fil Balkan, A. et al. (2024) The acute effect of cervical mobilization on balance in patients with multiple sclerosis: A single-blind, randomized, controlled trial. *Neurological Research*, vol. 46, no. 1, pp. 65–71. <https://doi.org/10.1080/01616412.2023.2257455> (In English)
- Kattilakoski, O., Kauranen, N., Leppänen, M. et al. (2023) Intrarater reliability and analysis of learning effects in the Y Balance Test. *Methods and Protocols*, vol. 6, no. 2, article 41. <https://doi.org/10.3390/mps6020041> (In English)
- Kim, S.-M., Qu, F., Lam, W.-K. (2021) Analogy and explicit motor learning in dynamic balance: Posturography and performance analyses. *European Journal of Sport Science*, vol. 21, no. 8, pp. 1129–1139. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1827046> (In English)
- Kozhina, G. V., Levik, Y. S., Popov, A. K., Smetanin, B. N. (2017) Vliyanie passivnogo taktil'nogo kontakta ruki na podderzhanie vertikal'noj pozy cheloveka [Influence of passive tactile contact of arms on the maintenance of upright posture in humans]. *Fiziologiya cheloveka — Human Physiology*, vol. 43, no. 4, pp. 416–422. <https://doi.org/10.1134/S0362119717030094> (In Russian)
- Kriklenko, E. A., Kubryak, O. V. (2018) Analiz nauchnoj oblasti na primere issledovaniya rossijskikh patentov [Analyzing an academic field: The case of Russian patents]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny — Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*, no. 4 (146), pp. 229–249. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.4.12> (In Russian)
- Kubryak, O. V. (2020) Kak tekhnika predshestvuet nauke (na primere silovykh platform) [How technology precedes science (through the example of force plates)]. *Gumanitarnyj vestnik — Humanities Bulletin of BMSTU*, no. 2 (82), pp. 1–13. <https://doi.org/10.18698/2306-8477-2020-2-656> (In Russian)
- Kubryak, O. V., Bagdasaryan, N. G., Glazachev, O. S. et al. (2018) Instrumenty issledovatelya i vracha: granitsy dostizhimykh rezul'tatov i vliyanie na vyvody issledovaniy. Po materialam kruglogo stola na XIV Vejnovskikh chteniyakh, 10 fevralya 2018 goda. K 120-letiyu P. K. Anokhina [Researcher's and doctor's tools: The boundaries of achievable results and the impact on the study findings. Proceedings of the XIV Vein Conference round table held on February 10th, 2018 (to the 120th anniversary of P. K. Anokhin)]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny — Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*, no. 6 (148), pp. 386–406. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.6.18> (In Russian)
- Kubryak, O. V., Kovalchuk, S. V. (2024) Iskusstvennyy sensornyy komponent v sisteme chelovek — mashina s kombinirovannoy obratnoy svyaz'yu [An artificial sensory component in a man — machine system with combined feedback]. *Problemy upravleniya — Control Sciences*, no. 6, pp. 27–37. (In Russian)
- Kubryak, O. V., Krivoshey, I. V. (2016) Analiz nauchnoj oblasti na primere obzora dissertatsionnykh rabot [Scientific field analysis based on the review of dissertation works]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: Ekonomicheskie*

- i sotsial'nye peremeny — Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*, no. 6 (136), pp. 52–68. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2016.6.04> (In Russian)
- Kubryak, O. V., Mezenchuk, A. I., Pak, S. A. (2023) Primenenie stabiloplatfom i korpus ekspertov v rossijskikh dissertatsiyakh za 2016–2022 gody [The application of force plates and the community of experts in Russian dissertations for 2016–2022]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya — Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, vol. 22, no. 2, pp. 105–114. <https://doi.org/10.17816/430299> (In Russian)
- Lektip, C., Rungruangbaiyok, C., Nawarat, J. et al. (2024) The relationship between components of postural control and locomotive syndrome in older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 21, no. 10, article 1349. <https://doi.org/10.3390/ijerph21101349> (In English)
- Levik, Yu. S. (2020) Issledovaniya v kosmose i novye kontseptsii v fiziologii dvizhenij [Space researches and new concepts in the physiology of movements]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina — Aerospace and Environmental Medicine*, vol. 54, no. 6, pp. 80–91. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2020-54-6-80-91> (In Russian)
- Lininger, M. R., Leahy, T. E., Haug, E. C., Bowman, T. G. (2018) Test-retest reliability of the limits of stability test performed by young adults using Neurocom® Vsr Sport. *International Journal of Sports Physical Therapy*, vol. 13, no. 5, pp. 800–807. PMID: 30276012 (In English)
- Magnus, R. (1962) *Ustanovka tela: eksperimental'no-fiziologicheskie issledovaniya otdel'nykh opredelyayushchikh ustanovku tela reflektov, ikh vzaimnykh vliyaniy i ikh rasstrojstv* [Body posture: Experimental-physiological investigations of the reflexes involved in body posture, their cooperation and disturbances]. Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., 624 p. (In Russian)
- Miner, D. G., Harper, B. A., Glass, S. M. (2020) Validity of postural sway assessment on the Biodex BioSway™ compared with the NeuroCom Smart Equitest. *Journal of Sport Rehabilitation*, vol. 30, no. 3, pp. 516–520. <https://doi.org/10.1123/jsr.2020-0227> (In English)
- Moriyama, Y., Yamada, T., Shimamura, R. et al. (2022) Movement patterns of the functional reach test do not reflect physical function in healthy young and older participants. *PLoS One*, vol. 17, no. 3, article e0266195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266195> (In English)
- Nashner, L. M. (1971) A model describing vestibular detection of body sway motion. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 72, no. 1-6, pp. 429–436. <https://doi.org/10.3109/00016487109122504> (In English)
- Nashner, L. M. (1972) Vestibular postural control model. *Kybernetik*, vol. 10, no. 2, pp. 106–110. <https://doi.org/10.1007/BF00292236> (In English)
- Nashner, L. M., Cordo, P. J. (1981) Relation of automatic postural responses and reaction-time voluntary movements of human leg muscles. *Experimental Brain Research*, vol. 43, no. 3-4, pp. 395–405. <https://doi.org/10.1007/BF00238382> (In English)
- Natus Medical Incorporated to acquire NeuroCom International for \$18M. (2008) *BioSpace*. [Online]. Available at: <https://www.biospace.com/natus-medical-incorporated-to-acquire-neurocom-international-for-18m> (accessed 10.02.2025). (In English)
- Nolff, M. R., Kapur, S., Kendall, B. J. et al. (2024) An initial set of reference values for the Balance Tracking System (BTrackS) Limits of Stability protocol. *Gait & Posture*, vol. 107, pp. 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2023.09.008> (In English)
- Onuma, R., Hoshi, F., Tozawa, R. et al. (2023) Reliability and validity of quantitative evaluation of anticipatory postural adjustments using smartphones. *Journal of Physical Therapy Science*, vol. 35, no. 7, pp. 553–558. <https://doi.org/10.1589/jpts.35.553> (In English)
- Peterka, R. J., Loughlin, P. J. (2004) Dynamic regulation of sensorimotor integration in human postural control. *Journal of Neurophysiology*, vol. 91, no. 1, pp. 410–423. <https://doi.org/10.1152/jn.00516.2003> (In English)
- Pickerill, M. L., Harter, R. A. (2011) Validity and reliability of limits-of-stability testing: A comparison of 2 postural stability evaluation devices. *Journal of Athletic Training*, vol. 46, no. 6, pp. 600–606. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-46.6.600> (In English)
- Piolanti, N., Polloni, S., Bonicoli, E. et al. (2018) Giovanni Alfonso Borelli: The precursor of medial pivot concept in knee biomechanics. *Joints*, vol. 6, no. 3, pp. 167–172. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675164> (In English)
- Pope, M. H. (2005) Giovanni Alfonso Borelli — the father of biomechanics. *Spine*, vol. 30, no. 20, pp. 2350–2355. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000182314.49515.d8> — (In English)
- Reddy, R. S., Alkhamis, B. A., Kirmani, J. A. et al. (2023) Age-related decline in cervical proprioception and its correlation with functional mobility and limits of stability assessed using computerized posturography: A cross-sectional study comparing older (65+ years) and younger adults. *Healthcare*, vol. 11, no. 13, article 1924. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131924> (In English)
- Schieppati, M., Hugon, M., Grasso, M. et al. (1994) The limits of equilibrium in young and elderly normal subjects and in parkinsonians. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, vol. 93, no. 4, pp. 286–298. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90031-0) (In English)
- Shumway-Cook, A., Woollacott, M. H., Rachwani, J., Santamaria, V. (2023) *Motor control: Translating research into clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publ., 736 p. (In English)
- Song, M., Elson, J., Bastola, D. (2025) Digital Age transformation in patient-physician communication: 25-year narrative review (1999–2023). *Journal of Medical Internet Research*, vol. 27, article e60512. <https://doi.org/10.2196/60512> (In English)

- Summers, S. J., Antcliff, S., Waddington, G., Wallwork, S. (2022) Reliability and learning effects of repeated exposure to the Bertec Balance Advantage sensory organisation test in healthy individuals. *Gait & Posture*, vol. 93, pp. 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.02.004> (In English)
- Tandon, A., Cobb, B., Centra, J. et al. (2024) Human factors, human-centered design, and usability of sensor-based digital health technologies: Scoping review. *Journal of Medical Internet Research*, vol. 26, article e57628. <https://doi.org/10.2196/57628> (In English)
- Terekhov, Y. (1976) Stabilometry as a diagnostic tool in clinical medicine. *Canadian Medical Association Journal*, vol. 115, no. 7, pp. 631–633. PMID: 974950 (In English)
- Thomsen, M. H., Støttrup, N., Larsen, F. G. et al. (2017) Four-way-leaning test shows larger limits of stability than a circular-leaning test. *Gait & Posture*, vol. 51, pp. 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.09.018> (In English)
- Tomita, H., Kuno, S., Kawaguchi, D., Nojima, O. (2021) Limits of stability and functional base of support while standing in community-dwelling older adults. *Journal of Motor Behavior*, vol. 53, no. 1, pp. 83–91. <https://doi.org/10.1080/00222895.2020.1723484> (In English)
- Uchida, H., Miki, A., Ida, A. et al. (2024) Effects of structured positive feedback intervention on standing reach ability among older adults admitted to a convalescent rehabilitation ward: A small-sample pilot randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine*, vol. 16, no. 1, pp. 325–336. <https://doi.org/10.1007/s41999-024-01094-8> (In English)
- Wernick-Robinson, M., Krebs, D. E., Giorgetti, M. M. (1999) Functional reach: Does it really measure dynamic balance? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 80, no. 3, pp. 262–269. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90136-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90136-3) (In English)



УДК 681.3

EDN EURLDG

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-41-65>

Эволюционные и революционные этапы создания вычислительных устройств

В. Н. Чихман ¹

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

Сведения об авторе

Валерий Николаевич Чихман, SPIN-код: 2405-9435, Scopus AuthorID: 6701761501, ResearcherID: MFI-3551-2025, ORCID: 0000-0002-4955-4608, e-mail: chikhmanvn@infran.ru

Для цитирования: Чихман, В. Н. (2025) Эволюционные и революционные этапы создания вычислительных устройств. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 41–65. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-41-65>
EDN EURLDG

Получена 6 февраля 2025; прошла рецензирование 2 марта 2025; принята 11 марта 2025.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411645-5-3.1.8).

Права: © В. Н. Чихман (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Приведен исторический обзор этапов создания средств вычислительной техники, начиная с древних времен и до наших дней. Приводятся исторические события, названия устройств, даты изобретений и открытий, термины, используемые в вычислительной технике до сегодняшнего дня. Выделяются эволюционные и революционные моменты и события, способствовавшие изобретению и созданию вычислительных устройств. Даются примеры первых механических разработок, а также имена их авторов, отечественных и зарубежных ученых — математиков, механиков, инженеров, интересные факты из их биографий. Упомянуты события, сопутствовавшие изобретениям и промышленному производству вычислительных устройств. Упомянуты важнейшие открытия и изобретения в области математики, электрофизики, эволюционное и революционное развитие электромеханических и электронных систем вычислительной техники, происходившее на их основе. Рассматривается существующая классификация электронных вычислительных машин по поколениям: от первых электромеханических устройств, ламповых и полупроводниковых машин до современных компьютеров на интегральных схемах. Приводится классификация современных компьютеров по назначению. Названы и рассмотрены теоретические разработки как основа создания современных информационных технологий. Приводятся имена ученых, математиков и инженеров, сделавших важнейшие открытия и изобретения в области вычислительных устройств и смежных наук. Обозначены пути дальнейшего возможного совершенствования вычислительных устройств.

Ключевые слова: вычислительные устройства, электронные вычислительные машины, история вычислительной техники, компьютеры, информационные технологии

Evolutionary and revolutionary development of computing devices

V. N. Chikhman ¹

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

Author

Valeriy N. Chikhman, SPIN: 2405-9435, Scopus AuthorID: 6701761501, ResearcherID: MFI-3551-2025, ORCID: 0000-0002-4955-4608, e-mail: chikhmanvn@infran.ru

For citation: Chikhman, V. N. (2025) Evolutionary and revolutionary development of computing devices. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 41–65. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-41-65> EDN EURLDG

Received 6 February 2025; reviewed 2 March 2025; accepted 11 March 2025.

Funding: This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411645-5-3.1.8).

Copyright: © V. N. Chikhman (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. This article presents a historical overview of the development of computing technologies from ancient times to the present day. It documents key historical events, device names, dates of inventions and discoveries, as well as computational terms still in use today. The study identifies both evolutionary and revolutionary milestones that contributed to the advancement of computing devices. The review examines early mechanical innovations along with their creators — notable Russian and international mathematicians, mechanical engineers, and inventors — while also providing interesting biographical details. It highlights the contextual circumstances surrounding these inventions and their subsequent industrial production. The paper discusses fundamental discoveries in mathematics and electrophysics that enabled the progressive development of electromechanical and electronic computing systems. It analyzes the established generational classification of computers — from early electromechanical devices and vacuum tube machines to semiconductor-based systems and modern integrated circuit technologies — while also categorizing contemporary computers by their intended applications. Theoretical foundations underlying modern information technologies are systematically reviewed, with acknowledgment of the scientists, mathematicians, and engineers responsible for pivotal breakthroughs in computing and related disciplines. Finally, the paper outlines potential pathways for future advancements in computing technology.

Keywords: computing devices, electronic computing, history of computing, computers, information technology

Введение

Историческое рассмотрение эволюционных и революционных этапов развития вычислительных устройств несомненно представляет интерес для исследователей — физиологов, поскольку современные физиологические экспериментальные исследования невозможны без внедрения и совершенствования методов измерения разнообразных физиологических параметров, проведения расчетов с привлечением широко используемых методов математического моделирования.

В истории развития человечества, вероятно, счет появился раньше письменности. Вначале человек считал, используя пальцы рук и ног. Историк А. Д. Нечволодов пишет: «...прародители наши умели и считать на десятки, но больше ста они сосчитать не могли» (Нечволодов 2007, 13). Пальцевым счетом пользовались жители Древнего Рима. Шумеры и вавилоняне

использовали шестидесятеричную позиционную систему счисления (число 60 кратно количеству суставов на четырех пальцах руки). Некоторые народы использовали для представления чисел и счета деревянные палочки с зарубками, как в древнем Египте. Деревянные резные бирки использовали в качестве средств расчета на территории Европы, в том числе на территории России. Другие народы — китайцы, персы, индийцы — использовали ремни или веревки с узелками. Затем для счета стали применять различные предметы, например, камешки, разновидностью которых была галька, по латыни *calculus*. Предположительно, отсюда произошли слова калькуляция, калькулятор.

С развитием торговли веревки с узелками и палочки с зарубками перестали удовлетворять потребности в средствах вычисления. Со временем возникла необходимость в создании приспособлений для счета. Вначале для арифметических вычислений стали применять абак —

счетные доски (Гутер, Полунов 1981). Известны вавилонский абак на основе шестидесятеричной системы счисления, египетский, римский, греческий, китайский абак. Варианты абак — японский соробан и русские счеты (XVI–XVII век). В Эрмитаже хранятся счеты, устроенные в ящике из еловых дощечек, скрепленных гвоздями. В начале XVIII века счеты приняли поныне существующий вид (рис. 1).

На спицах счетного поля размещалось 10 или 4 косточки (спица с четырьмя косточками сделана для использования «полушки» — четверти копейки; известна поговорка — «за морем телушка — полушка, да рубль перевоз»). Абак считается первым счетным прибором, который было удобно использовать для выполнения сложения и вычитания, но умножение и деление выполнялись с его помощью сложнее.

Устройства для счета развивались по мере развития математического аппарата, систем счисления. Очевидно, в римской непозиционной системе счисления, в которой для отображения чисел используются буквы латинского алфавита — I, V, X, L, M, C, D непросто выполнять

арифметические операции (например, задание перемножить XII на XIV заставит задуматься). Эволюция устройств для счета связана с появлением арабской системы счисления — позиционной десятичной системы счисления, которая использует десятичное основание и символы от 0 до 9. Система была разработана арабскими математиками в VIII веке и широко распространилась по всему миру.

Механические счетные устройства

Изобретение в XVII веке шотландским математиком Джоном Непером (1550–1617) логарифмов (логарифм числа — это показатель степени, в которую надо возвести основание, чтобы получить число) вызвало революцию в области механизации арифметических операций умножения и деления (Казакова 2011). Логарифмы обладают свойствами, которые обеспечили их использование для упрощения вычислений, когда умножение заменяется на более простое сложение, деление — на вычитание. Были придуманы устройства для механизации логарифмических вычислений (Семендяев 1960). Джон Непер создал «палочки Непера», которые пользовались популярностью. Но вскоре на смену им пришел более совершенный инструмент. Эдмунд Гюнтер (1581–1626) из Оксфорда придумал логарифмическую шкалу, которая далее стала использоваться в логарифмической линейке. В России описание шкалы Гюнтера выполнил шотландский профессор Абердинского университета, впоследствии профессор Российской Морской академии Андрей Данилович Фарварсон (1674–1739).

За 400 лет были созданы сотни модификаций логарифмических линеек, большой вклад в конструкцию которых внесли английский механик Дж. Уатт в 1779 году, великий английский ученый Исаак Ньютон, который в 1670-х годах предложил идею использования «бегунка». В 1851 году французский офицер Маннхейм предложил свою конструкцию прямоугольной логарифмической линейки, а также показал, что «бегунок» можно использовать для сложных вычислений без записи промежуточных результатов (рис. 2).

Знаменательной вехой развития счетных инструментов стал период создания механических устройств — инструментов для усиления интеллектуальной деятельности человека, а именно — счета, вычисления (Апокин, Майстров 1990). Обнаружено, что Леонардо да Винчи в своих дневниках изобразил счетное устройство еще в 1492 г., найден эскиз 13-разрядного

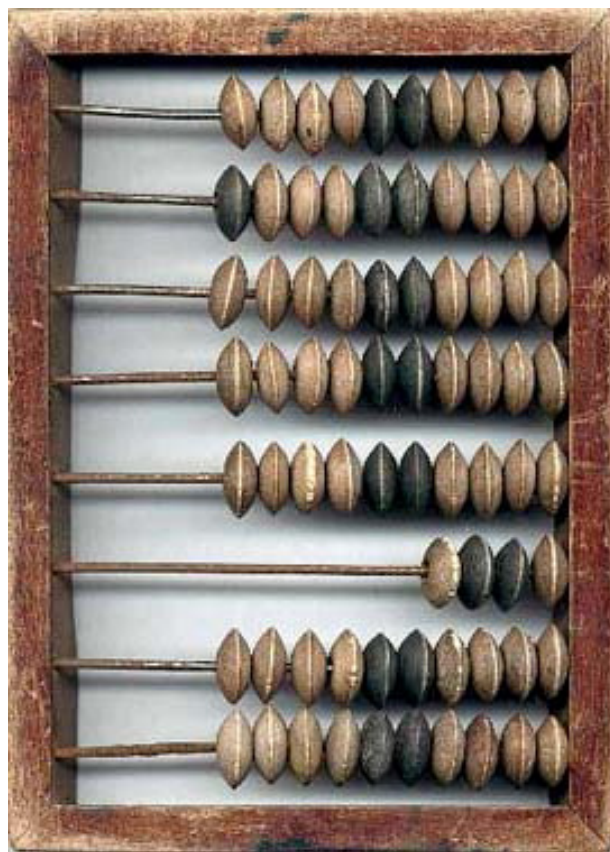


Рис. 1. Русские счеты (Источник: http://db4.sbras.ru/elbib/data/show_page.phtml?20+380)

Fig. 1. Russian abacus (URL: http://db4.sbras.ru/elbib/data/show_page.phtml?20+380)

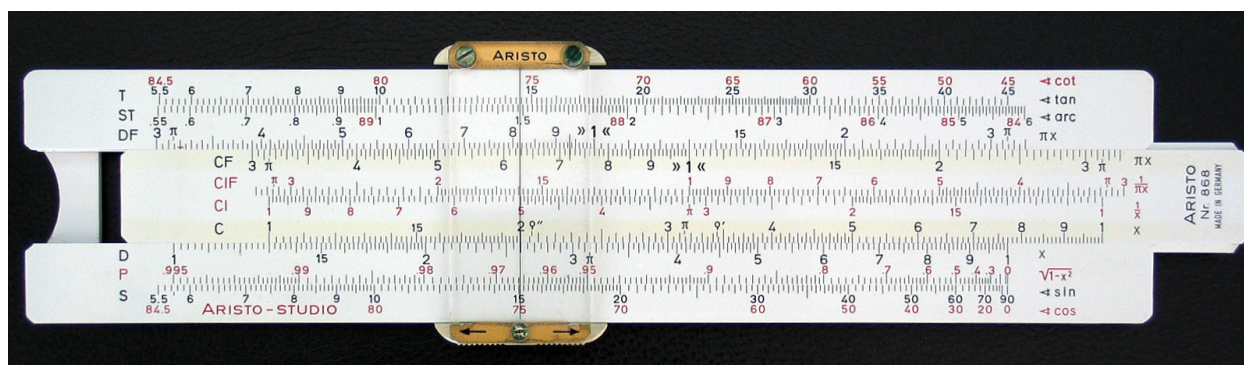


Рис 2. Логарифмическая линейка

(Источник: <https://www.google.com/search?q=фото+логарифмическая+линейка>)

Fig. 2. Slide rule (URL: <https://www.google.com/search?q=фото+логарифмическая+линейка>)

суммирующего устройства с десятизубыми колесами. В XVII–XX веках были созданы различные механические счетные машины, т. е. устройства, выполняющие механические движения для вычислений. В 1645 году было создано механическое устройство в виде ящика с шестернями, выполняющее сложение и вычитание чисел. Изобретатель устройства Блез Паскаль (1623–1662) назвал его суммирующей машиной «Паскалина» (рис. 3). Блез Паскаль, кроме достижений в области математического анализа и теории вероятностей, считается классиком

французской литературы. Он прожил всего 39 лет, но вошел в историю как выдающийся математик, физик, писатель и философ. В его честь назван один из распространенных современных языков программирования, а также единица измерения давления.

В 1673 году немецкий ученый Готфрид Вильгельм Лейбниц (1646–1716) сконструировал механическое счетное приспособление, так называемый ступенчатый вычислитель Лейбница, которое не только выполняло сложение и вычитание, а еще умножало, делило и вычисляло



Рис. 3. Паскалина — суммирующая машина Паскаля

(Источник: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Arts et Metiers Pascaline dsc03869.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Arts_et_Metiers_Pascaline_dsc03869.jpg))

Fig. 3. Pascaline — Blaise Pascal's mechanical calculator

(URL: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Arts et Metiers Pascaline dsc03869.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Arts_et_Metiers_Pascaline_dsc03869.jpg))

квадратный корень. Колесо Лейбница явилось основой для таких счетных приборов, как арифмометры. Например, в производимом в СССР в Курске на заводе «Счетмаш» арифмометре ВММ-2 использовалась идея ступенчатого валика. Считается, что Лейбниц открыл двоичную арифметику, что явилось основанием дальнейших разработок вычислительных устройств (Казакова 2011).

В счетных механических машинах использовали зубчатые колеса, которые имели две формы зубьев — эпициклоидальную и эвольвентную.

Эпициклоидальную форму зуба открыл в 1525 году немецкий художник и математик Альбрехт Дюрер. Эвольвентное зацепление было предложено в 1754 году Леонардом Эйлером — швейцарским и российским математиком. В 17 лет Эйлер защитил магистерскую диссертацию под руководством Н. Бернулли — представителя швейцарской династии, к которой принадлежат 9 крупных математиков и физиков. В 1727 году двадцатилетний Эйлер был приглашен работать в Петербургскую академию наук на отделение медицины, но приехав в Россию, поступил на отделение математики. В Пе-

тербурге Эйлер прожил более 30 лет, похоронен на Смоленском лютеранском кладбище.

Существенный вклад в развитие вычислительной техники внес английский математик Чарльз Бэббидж (1791–1871), выпускник известного Тринити колледжа в Кембридже. Бэббидж занимался физикой, химией и математикой. Он был неординарной личностью, известной своими чудачествами. Так, этот гений заведовал кафедрой математики Кембриджского университета (ранее возглавляемой И. Ньютоном) целых 13 лет, но не прочитал там ни одной лекции. Разработанное Бэббиджем устройство, кроме выполнения арифметических действий, предполагало и печать результатов. Эта механическая вычислительная машина называлась дифференциальной машиной. В ходе работы у Бэббиджа возникла идея создания универсальной вычислительной машины, названной им аналитической (рис. 4), которая стала прообразом современных ЭВМ (Полунов 2004). В единой схеме Бэббидж связал арифметическое устройство, регистры памяти и устройство ввода-вывода, реализованное с помощью перфокарт. Чарльз Бэббидж ввел принцип

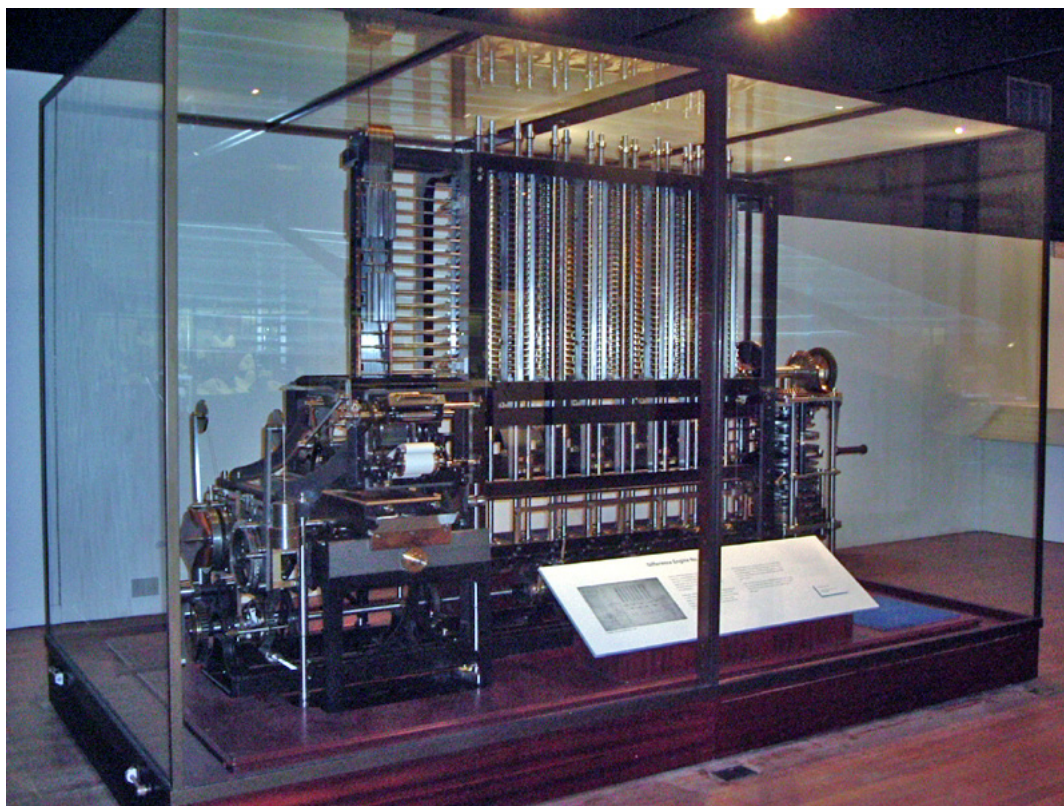


Рис. 4. Аналитическая машина Бэббиджа

(Источник: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:050114_2529_difference.jpg?uselang=ru)

Fig. 4. Charles Babbage's Analytical Engine

(URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:050114_2529_difference.jpg?uselang=ru)

программного управления процессом вычислений. Сотрудницей Бэббиджа была первая женщина-программист Ада Лавлейс (1815–1852), дочь поэта Байрона. Ей принадлежат термины «рабочая ячейка», «цикл», «подпрограмма». Ее именем в XX веке был назван один из языков программирования — ADA. Спроектированные Чарльзом Бэббиджем аналитическую и разностную машины невозможно было построить в ту эпоху. 18 октября 1871 года Чарльз Бэббидж скончался в возрасте 79 лет. Сын Бэббиджа Генри по чертежам отца создал центральную часть «аналитической машины» — арифметическое устройство. В 1888 году это арифметическое устройство выполнило произведения числа «пи» на числа натурального ряда от 1 до 32 с точностью до 29 знаков. К двухсотлетию со дня рождения Бэббиджа сотрудники лондонского Музея науки в 1991 году создали по его чертежам так называемую разностную машину стоимостью почти 500 000 долларов и весом три тонны, а в 2000 году был построен еще и 3,5-тонный принтер Бэббиджа.

Механические счетные устройства создавались и в России. В городе Несвиже Минского воеводства в 1770 году 9-разрядную суммирующую машину создал часовщик и механик Евна Якобсон. Это устройство сейчас хранится в Кунсткамере в Санкт-Петербурге. Русский математик и механик Пафнутий Львович Чебышев (1821–1894) построил суммирующий аппарат, в котором была реализована автоматизация выполнения арифметических действий. Впоследствии в 1881 году он создал приставку

к своему суммирующему аппарату для умножения и деления.

В 1844 году Хаим-Зелик Слонимский из Белостока (в те годы Российская империя) разработал снаряд для сложения и вычитания. На основе идей Слонимского был изготовлен арифметический прибор — «счислитель». Прибор создал петербургский учитель музыки Генрих Куммер (1809–1889). «Счислитель» Куммера оказался более удачным, его преимуществом над устройством Слонимского была портативность. Отметим, что в Днепропетровске в 1949 году артелью «Музремонт» выпускалась счетная машина «Прогресс», которая была модернизированным «счислителем» Куммера, а через десятилетие ленинградский завод «Северный пресс» выпускал модифицированный «счислитель» в виде «арифметической линейки».

Французский предприниматель Шарль Кольмар (1785–1870) считается изобретателем первого коммерческого арифмометра. Однако наиболее популярным арифмометром в то время стал прибор, разработанный российским и шведским механиком В. Однером (1845–1905). Инженер Однер в 1874 году в Петербурге предложил конструкцию «колеса Однера», которое далее стало основным узлом большинства создаваемых в мире арифмометров. После изготовления опытного образца в 1877 году был получен заказ на 14 устройств от Людвиг Нобеля — старшего брата учредителя Нобелевской премии Альфреда Нобеля. Арифмометр Однера (рис. 5) был построен на основе главного элемента — колеса Однера, представляющего



Рис. 5. Арифмометр Однера

(Источник: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/Odhner_made_before_1900.jpg)

Fig. 5. The Odhner arithmometer

(URL: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/Odhner_made_before_1900.jpg)

зубчатку с переменным числом зубцов. На конструкцию был получен патент во многих странах. Промышленное производство арифмометров в 1890-х годах было налажено в Санкт-Петербурге и в Германии. В Петербурге в Таракановском переулке был расположен завод Однера по производству арифмометров.

После Октябрьской революции завод Однера был национализирован. Наследники Однера создали новое производство в Швеции, а петербургский завод Однера в 1924 году перенесли в Москву, где был налажен выпуск арифмометров под маркой «Феликс» (рис. 6). Названный в честь Феликса Дзержинского, арифмометр выпускался с 1929 по 1978 год общим тиражом в несколько миллионов машин. Основными производителями являлись заводы счетных машин в Курске, Пензе и Москве.

В Москве в 1930-х годах завод счетно-аналитических машин (САМ) выпускал арифмометры «Феликс», табуляторы Т1, Т2. Во время Великой Отечественной войны на этом заводе было выпущено 1,2 млн знаменитых пистолетов-пулеметов конструкции Шпагина (ППШ).

Открытия, связанные с электричеством

Последующая революция в развитии счетных устройств была связана с открытиями в XIX веке в области электричества, благодаря чему появились телеграф, телефон, радио (Калашников 1985; Фейнман и др. 2004). Перечислим некоторые основные открытия и причастные к ним имена.

Луиджи Гальвани (1737–1798), итальянский ученый, основоположник электрофизиологии,

один из создателей учения об электричестве (в его честь предложены термины гальванические элементы, гальваника) обнаружил возникновение разности потенциалов при контакте разных видов металла и электролита.

Алессандро Вольта (1745–1827), итальянский физик и физиолог, один из основоположников учения об электричестве (в его честь названа единица измерения электрического напряжения) создал первый химический источник тока.

Английские ученые У. Николсон (1753–1815) и Э. Карлайл (1768–1842) в 1800 году собрали первую электрическую батарею, обеспечившую ток в цепи.

Майкл Фарадей (1791–1867), английский физик, открыл электромагнитную индукцию, ввел в обиход термины ион, катод, анод, электролит, диэлектрик, в 1821 году изобрел электродвигатель (в его честь названа единица измерения электрического заряда, используемая в электрохимии).

Андре Ампер (1775–1836), французский физик, математик, в 1822 году открыл магнитный эффект соленоида — катушки с током (его именем названа единица измерения силы тока).

Джеймс Клерк Максвелл (1831–1879), британский физик, математик и механик заложил основы классической электродинамики, первый директор знаменитой Кавендишской лаборатории. Развивая идеи М. Фарадея, создал теорию электромагнитного поля, предсказал существование электромагнитных волн (в его честь названа единица измерения магнитного потока).

Георг Ом (1789–1854), немецкий физик, вывел закон, выражающий связь между силой тока в цепи, напряжением и сопротивлением —



Рис. 6. Арифмометр «Феликс» (Источник: <https://www.arif-ru.narod.ru>)

Fig. 6. The Felix arithmometer (URL: <https://www.arif-ru.narod.ru>)

знаменитый закон Ома (его именем названа единица измерения электрического сопротивления).

Сэмюэль Морзе (1791–1872), американский изобретатель и художник, президент Национальной академии рисования в 1844 году изобрел электрический телеграф со своей знаменитой азбукой из точек и тире.

Джозеф Генри (1797–1878), американский физик, построил мощные электромагниты, открыл независимо от Майкла Фарадея явление самоиндукции (единица индуктивности названа его именем). Джозеф Генри был президентом Академии Наук США с 1868 по 1878 год.

Молодой изобретатель Александр Белл (1847–1922) получил у Генри консультацию и сумел осуществить идею передачи речи по проводам. Так появился телефон, запатентованный Беллом в 1876 году. После смерти Генри Александр Белл лично установил телефон в доме вдовы и дочерей Генри. Впоследствии, в лабораториях Белла были изобретены: транзистор, созданный в 1947 году и заменивший громоздкие вакуумные лампы и электромеханические реле; лазер; оптическая связь; сети передачи данных; сотовая телефония; спутники связи; цифровая обработка сигналов (DSP — digital signal processing). Первый цифровой сигнальный процессор, ставший основой мультимедийной революции, также был создан в лабораториях Белла в 1979 году. Эти процессоры работают в мультимедийных компьютерах, беспроводных телефонах. Цифровые сигнальные процессоры стали основой создания систем распознавания и синтеза речи.

Американский изобретатель и предприниматель Томас Алва Эдисон (1847–1931), зарегистрировавший 1093 патента в США и около 3 тысяч патентов в других странах мира, создал фонограф, усовершенствовал телеграф, телефон, киноаппаратуру, разработал один из первых коммерчески успешных вариантов электрической лампы накаливания.

Никола Тесла (1856–1943) — сербско-американский изобретатель, инженер-электрик, наиболее известный своим вкладом в разработку современной системы электроснабжения переменного тока (в его честь названа единица индуктивности).

Нельзя не упомянуть имена отечественных ученых и инженеров.

Борис Семёнович Якоби (1801–1874) — немецкий и русский физик, один из основоположников современной электрохимии, создатель практической гальванопластики, разработчик электродвигателя.

Павел Николаевич Яблочков (1847–1894) — русский электротехник, известен разработкой дуговой лампы и другими изобретениями в области электротехники.

Александр Григорьевич Столетов (1839–1896) открыл явления электромагнитной индукции. В ходе своих экспериментов Столетов установил, что изменение магнитного поля в проводнике вызывает появление электрического тока. Это открытие стало основой для создания генераторов и трансформаторов. Создал первый фотоэлемент, основанный на внешнем фотоэффекте.

Александр Николаевич Лодыгин (1847–1923) — один из изобретателей лампы накаливания.

Павел Львович Шиллинг (1786–1837), «русский немец», храбрый воин, участник Отечественной войны 1812 года, душа петербургской творческой интеллигенции, член-корреспондент Российской Академии наук. В 1832 году Шиллинг, изучая китайские гексаграммы, создает реле, изобретает электромагнитный телеграф.

В 1895 году Александр Степанович Попов (1859–1906), русский физик и электротехник, и параллельно итальянец Гульельмо Маркони (1874–1937) изобретают радио. Маркони умер в Риме 20 июля 1937 года в возрасте 63 лет после девятого сердечного приступа, в день похорон 21 июля 1937 года на две минуты умолкли все радиостанции мира. Во флорентийском соборе Санта Кроче ему установлена памятная плита наряду с великими итальянцами — Микельанджело, Галилеем, Данте и др.

Борис Розинг (1869–1933), петербургский ученый в 1907 году подает заявку на патент электронно-лучевой трубки как приемника данных. Ассистентом у Розинга в то время работал будущий «отец» телевидения, российско-американский изобретатель Владимир Козьмич Зворыкин (1888–1982).

Электромеханические вычислительные машины

На основе изобретений и открытий в области электричества наступает следующий этап развития счетных устройств, а именно разработка электромеханических табуляторов, предназначенных для автоматической обработки числовой и буквенной информации, записанной на перфокартах. Программирование механических устройств с помощью перфокарт впервые было выполнено в ткацком станке. Французский ткач и механик Жозеф Жаккар (1752–1834) в 1802 году создал образец механической машины, управляемой командами, введенными в нее с помощью перфокарт.

Табуляторы делали меньше ошибок при вычислениях, выравнивали текст, имели большую скорость работы, чем арифмометры. Первый статистический табулятор был построен американцем Германом Холлеритом (1860–1929) для переписи населения в США (рис. 7). В 1896 году он представил интегрирующий табулятор, который мог складывать числа, закодированные на 80-колонных перфокартах. Перфокарты применяли для ввода информации в вычислительных машинах до 80-х годов XX века. С 1924 года фирма Холлерита стала называться IBM (International Business Machines) и впоследствии стала родоначальницей эры персональных компьютеров.

Заметим, что в тот же период, в 1874 году, Кристофер Шоулз сконструировал пишущую машинку Ремингтон с раскладкой клавиатуры QWERTY, которой мы пользуемся по настоящее время.

Подчеркнем, что в электромеханических устройствах числа представлялись линейными перемещениями реечных механизмов или угловыми перемещениями зубчаток. Это отражалось на скорости работы и габаритах устройств. Дальнейшее совершенствование вычислительных устройств было связано с представлением чисел сигналами. Это был революционный переход, который базировался на применении двоичной системы счисления и аппарата математической логики Джорджа Буля. Первым исследователем двоичной системы счисления был Лейбниц. Он применял математические законы к двоичной системе счисления, однако его арифмометр работал с десятичными числами. Лейбниц планировал использовать двоичные числа в счетном устройстве, но не реализовал попытки построить такую машину. Английский математик Джордж Буль (1815–1864) (отец писательницы Э. Л. Войнич, сочинившей роман



Рис. 7. Табулятор Холлерита
(Источник: https://kikonline.ru/wp-content/upload/2020/02/hollerith_census_machinechm.jpg)

Fig. 7. Hollerith's tabulator
(URL: https://kikonline.ru/wp-content/upload/2020/02/hollerith_census_machinechm.jpg)

«Овод») изобрел своеобразную алгебру, названную потом его именем (Булева алгебра). В этой алгебре имеется только три основные операции — И, ИЛИ и НЕ, но их достаточно для выполнения сложения, вычитания, умножения и деления. Распространение двоичной системы счисления было обеспечено наличием технических элементов — аналогов двоичной цифры, например, электромеханических реле, имеющих два устойчивых состояния, которые могут меняться под воздействием внешнего электрического сигнала.

Первое электромагнитное реле было создано Павлом Шиллингом в 1830–1832 годах. Это реле составляло основную часть вызывного устройства в разработанном им телеграфе. Но часто первенство отдают американскому физiku Джозефу Генри, который сконструировал контактное реле в 1835 году. Как самостоятельное устройство реле впервые упомянуто в патенте на телеграф Сэмюэля Морзе.

В 30-х годах XX века были построены релейные вычислительные машины, выполняющие сложные расчеты в автоматическом режиме со скоростью, превышающей скорость арифмометров. Наиболее крупные разработки были выполнены в США (Дж. Айкен и Дж. Штибитц) и в Германии (К. Цузе).

Немец Конрад Цузе (1910–1995) в 1930-х годах занимался проектированием самолетов в компании Хенкель. К. Цузе придумал в 1934 году автоматический калькулятор, состоящий из устройства управления, вычислительного устрой-

ства и памяти. Цузе создал версию своего вычислителя Z-1 в 1938 году, а в следующей машине Z-2 механическое арифметическое устройство было заменено устройством на электромагнитных телефонных реле. Коллега Цузе — австриец Г. Шрайер, который раньше работал кинемехаником, предложил сделать устройство ввода программы с помощью перфорированной киноленты (перфорированная киноплёнка использовалась для ввода данных на советской вычислительной машине Урал-1 в 1950-х — 1960-х годах). В 1941 году К. Цузе приступил к проектированию мощной машины Z-3, у которой память позволяла хранить 64 слова и была выполнена с помощью 1400 реле. Арифметическое устройство потребовало еще 600 реле, 400 реле применялось в устройстве управления. Машина Z-3 выполняла не только арифметические операции, но и вычисляла квадратный корень. Скорость Z-3 составляла 3–4 операции сложения в секунду и умножения двух чисел за 4–5 секунд. Машины Цузе были потеряны во время бомбежек Берлина за исключением строящейся Z-4. В последние дни войны Цузе присоединился к группе ученых, разрабатывавших ракеты в Германии. С 1966 года К. Цузе работал в компании Siemens AG.

Американский физик Дж. Айкен (1900–1973), при финансировании фирмой IBM, руководя четырьмя выделенными IBM инженерами, в 1944 году закончил работу над машиной с автоматическим управлением последовательностью операций — «Марк I» (рис. 8). В машине



Рис. 8. Вычислительная машина Марк-1
(Источник: https://elementy.ru/images/kartinka_dnya/potd_marki_1_703.jpg)
Fig. 8. The Harvard Mark-1 (IBM Automatic Sequence Controlled Calculator)
(URL: https://elementy.ru/images/kartinka_dnya/potd_marki_1_703.jpg)

использовались механические и электромеханические элементы, а также встроенные релейные блоки. Сложение и вычитание выполнялось примерно за 0,3 секунды, умножение — за 5,7 секунды, а деление — за 15,3 секунды. В 1947 году была закончена работа над машиной «Марк II», содержащей около 13000 реле.

В 1938 году сотрудник фирмы Bell Laboratories математик Дж. Штибитц (1904–1995), оперируя старыми реле, батарейками, лампочками и проводками, сконструировал первый двоичный сумматор, электрическую схему, выполнявшую операцию двоичного сложения, что является одним из основных компонентов вычислительной машины. Штибитц конструировал релейную машину для выполнения операций с комплексными числами. Был создан ряд машин «Модель I» — «Модель V», каждая из которых содержала до 9000 реле. Числа использовались в форме с плавающей запятой для эффективного представления малых и больших чисел.

В Советском Союзе работающий проект управляемой релейной машины был выполнен в 1957 году. Машина «РВМ-1» (релейная вычислительная машина-1) была создана по проекту инженера Н. И. Бессонова (1906–1963).

Данная машина применялась для решения экономических задач, а именно в 1961–1962 годах для расчета данных по новой системе ценообразования (рис. 9).

Электронные вычислительные машины

Следующий революционный переход от механических и электромеханических вычислительных средств к электронным стал возможен благодаря очередному ряду изобретений и открытий.

Ирландский физик Дж. Дж. Стони (1826–1911) первым ввел в науку термин «электрон», которым он в 1891 году назвал переносимый электрический заряд, а англичанин Дж. Дж. Томсон (1856–1940) в 1897 году определил этот заряд как частицу.

Эффект прохождения тока через вакуум был открыт Томасом Эдисоном в 1883 году, а английский ученый в области электротехники Дж. Флеминг (1849–1945) построил в 1904 году первую электронную лампу — вакуумный диод.

Русский ученый М. А. Бонч-Бруевич (1888–1940) в 1918 году и независимо английские физики У. Икклз (1875–1966) и Ф. Джордан

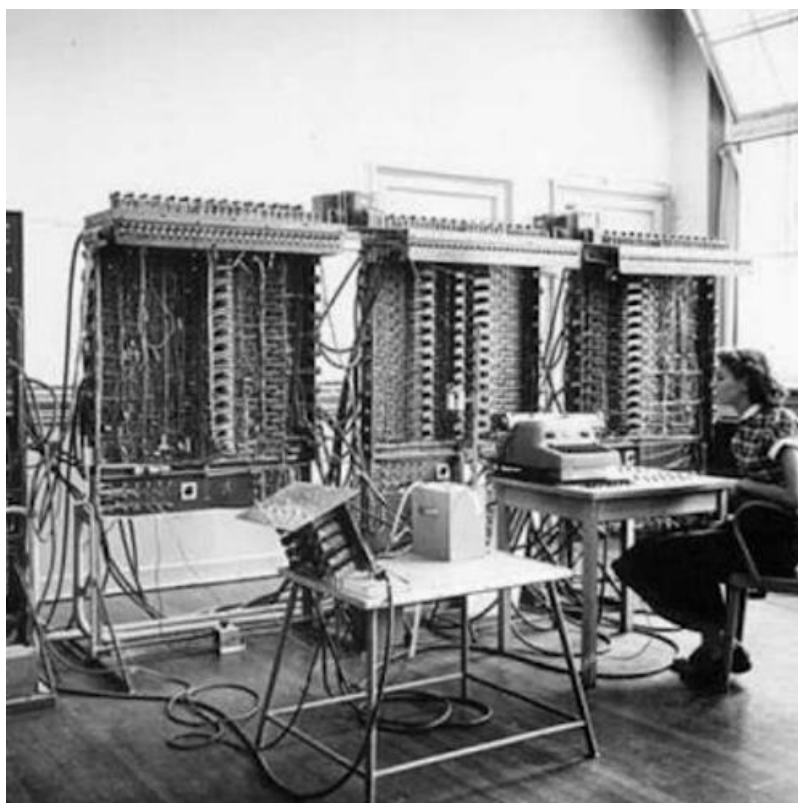


Рис. 9. Релейная вычислительная машина РВМ-1 (Источник: https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTQDIkKgA36pSBBC35-wgliBNhTPnRKGi8_Rec8xDmLzz3I8XI)

Fig. 9. The RVM-1 relay computer (URL: https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTQDIkKgA36pSBBC35-wgliBNhTPnRKGi8_Rec8xDmLzz3I8XI)

(1881–1941) в 1919 году изобрели триггер — устройство на базе двух электронных ламп, в каждый момент времени находящееся в одном из двух (ноль — единица), что позволило использовать триггер для хранения двоичной цифры в ЭВМ — электронных вычислительных машинах (рис. 10).

В 1943 году американские ученые Дж. Моучли (1907–1980) и Дж. Эккерт (1919–1995) приступили к созданию первой ЭВМ. Они были сотрудниками Муровской электротехнической школы Пенсильванского университета, выполнявшей работу по корректировке баллистических таблиц стрельбы и бомбометания. Примечательно, что практически все важные разработки счетно-решающих устройств были выполнены учеными, работающими над совершенствованием точности артиллерийской стрельбы. Кафедра вычислительной техники Ленинградского электротехнического института (ЛЭТИ) ранее также называлась кафедрой ПУС — приборы управления стрельбой (Смолов, Пузанков 2001).

В 1946 году была сделана ЭВМ ENIAC (Electronics Numerical Integrator and Computer (рис. 11). Это была конструкция из 18000 электронных ламп и 1500 реле, потребляющая около 150 кВт энергии. ENIAC тратила на умножение 0,0028 секунды, на сложение — 0,0002 секунды.

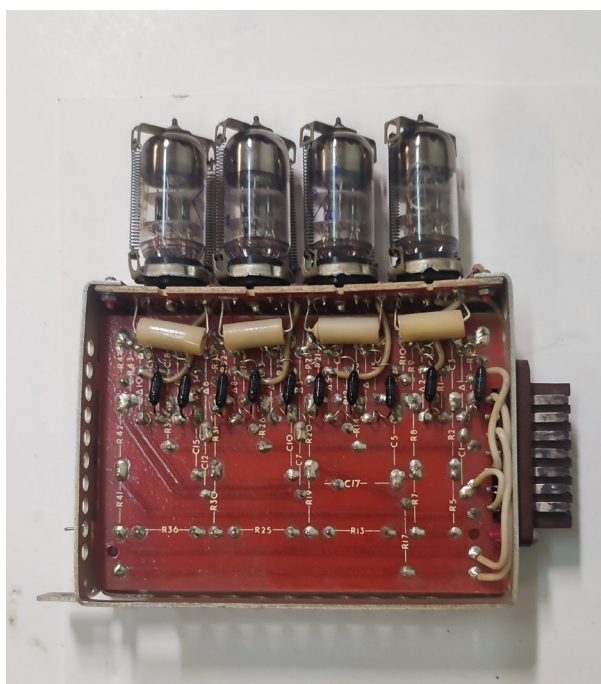


Рис. 10. Триггеры на электронных лампах
(фото В. Н. Чихмана, 2024)

Fig. 10. Vacuum tube flip-flop circuits
(photo by V. N. Chikhman, 2024)

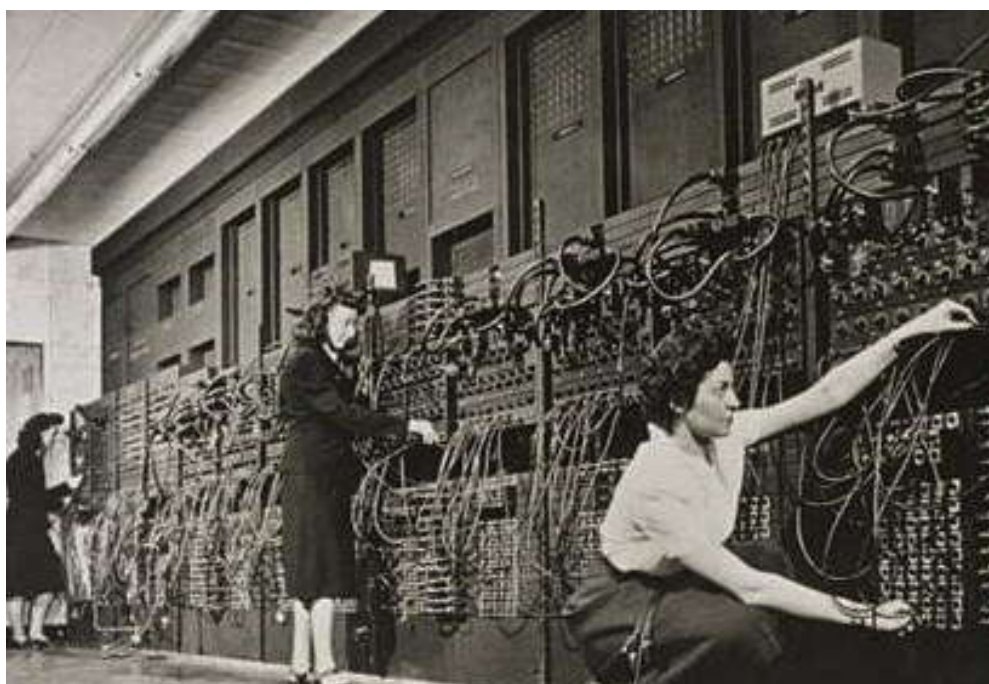


Рис. 11. ENIAC — устройство для расчета артиллерийских таблиц баллистики
(Источник: https://hi-news.ru/wp-content/uploads/2021/02/eniac_first_image_one-750x533.jpg)

Fig. 11. The ENIAC (Electronic Numerical Integrator and Computer) for calculating artillery firing tables
(URL: https://hi-news.ru/wp-content/uploads/2021/02/eniac_first_image_one-750x533.jpg)

Однако спустя годы было установлено, что Моучли и Эккерт не изобрели первую ЭВМ, а усовершенствовали изобретение доктора Атанасова.

Дж. Атанасов (1903–1995), болгарин по происхождению, стал американцем во втором поколении. Работал ассистент-профессором математики и физики в колледже штата Айова. В 1933 году он начал работу над автоматизацией вычислений при решении дифференциальных уравнений. С этой целью Д. Атанасов решил сконструировать вычислительную машину с использованием электронных ламп. В 1939 году начались работы по созданию машины. Помощником Атанасова был аспирант К. Берри. Весной 1942 года работа была почти закончена, но из-за войны приостановлена. Д. Атанасов перешел на работу в акустическое отделение военноморской лаборатории в Вашингтоне, а машина была демонтирована. Известно, что Дж. Моучли в 1941 году встречался с Атанасовым и знакомился с разработкой некоторых узлов создаваемой ЭВМ.

Архитектура ЭВМ. Теоретические разработки

Понятие «архитектура ЭВМ» связано с именем выдающегося математика Дж. фон Неймана (1903–1957). Он родился в Будапеште, учился в Цюрихе, работал в университетах Берлина и Гамбурга. В 1930 году переезжает в США, работает в Принстоне, в знаменитом институте перспективных исследований. Кроме математики увлекался историей, знал несколько языков. Дж. Нейман часто бывал в Лос-Аламосе, где создавалась атомная бомба. Сотрудничая с Р. Оппенгеймером и Э. Ферми, давал консультации, участвовал в расчетах, например, Нейман создал математическую модель, подтверждающую осуществимость взрывного способа детонации атомной бомбы. Затем он работал над задачей создания водородной бомбы, что требовало сложнейших расчетов. Оценив значение вычислительных машин, Нейман присоединился к работе Моучли и Эккерта. Были сформированы основные принципы построения ЭВМ, главные из которых — использование двоичной системы и принцип хранимой программы. В дальнейшем большинство разрабатываемых в мире вычислительных машин имело неймановскую архитектуру, согласно которой структура универсальной ЭВМ должна включать следующие блоки:

- 1) арифметическое устройство;
- 2) устройство управления;

3) устройство памяти для хранения программы и данных;

4) устройства ввода-вывода данных.

Сформулированные Нейманом принципы были основой как универсальных ЭВМ первых поколений, так и более поздних мини- и микро-ЭВМ и получили название неймановских принципов.

С учетом выработанных принципов была начата работа над ЭВМ с «неймановской» архитектурой — EDVAC (Electronic Discrete Variable Automatic Computer). В отличие от ENIAC, это была машина на двоичной системе. EDVAC также был разработан в Институте Мура Пенсильванского университета для лаборатории баллистических исследований. Но группа разработчиков распалась, и проект был закончен лишь в 1950 году, т. е. позднее, чем машина EDSAC (Electronic Delay Storage Automatic Calculator — электронный автоматический калькулятор с памятью на линиях задержки), построенная в Англии в Кембридже. ЭВМ имела архитектуру Неймана, все операции выполнялись в двоичной системе. Числа представлялись в форме с плавающей запятой. В этой машине было использовано 24500 электронных ламп.

В первой половине 1950-х годов появляется множество других ламповых ЭВМ. Существенное влияние на развитие вычислительных машин в 1950-е годы оказала Принстонская группа (институт перспективных исследований). Там под руководством Неймана была создана ЭВМ IAS (Institute of Advanced Studies), в которой применялись электронно-лучевые трубки для хранения данных. Одна из последующих машин — JOHNNIAC была названа в честь Неймана (рис. 12). В Массачусетском технологическом институте была разработана ЭВМ Whirlwind — «Вихрь», в которой было применено запоминающее устройство на магнитных ферритовых сердечниках, получившее широкое применение в машинах 1960–1970-х годов для создания быстродействующих запоминающих устройств. ЭВМ «Вихрь» характеризовалась по тем временам высоким быстродействием — 330 тыс. операций сложения в секунду и 60 тысяч операций умножения. В машине применялось 5000 ламп, 11 тысяч диодов. ЭВМ потребляла 150 кВт энергии, ее вес составлял 10 тонн, а занимаемая площадь — 950 м².

В процессе наладки на ЭВМ фиксировались сбои. Инженеры заметили, что это происходит в определенное время после обеда. Вскоре выяснили, что в это время рабочий в соседнем помещении здания включал лифт для подъема грузов и возникала лишняя нагрузка

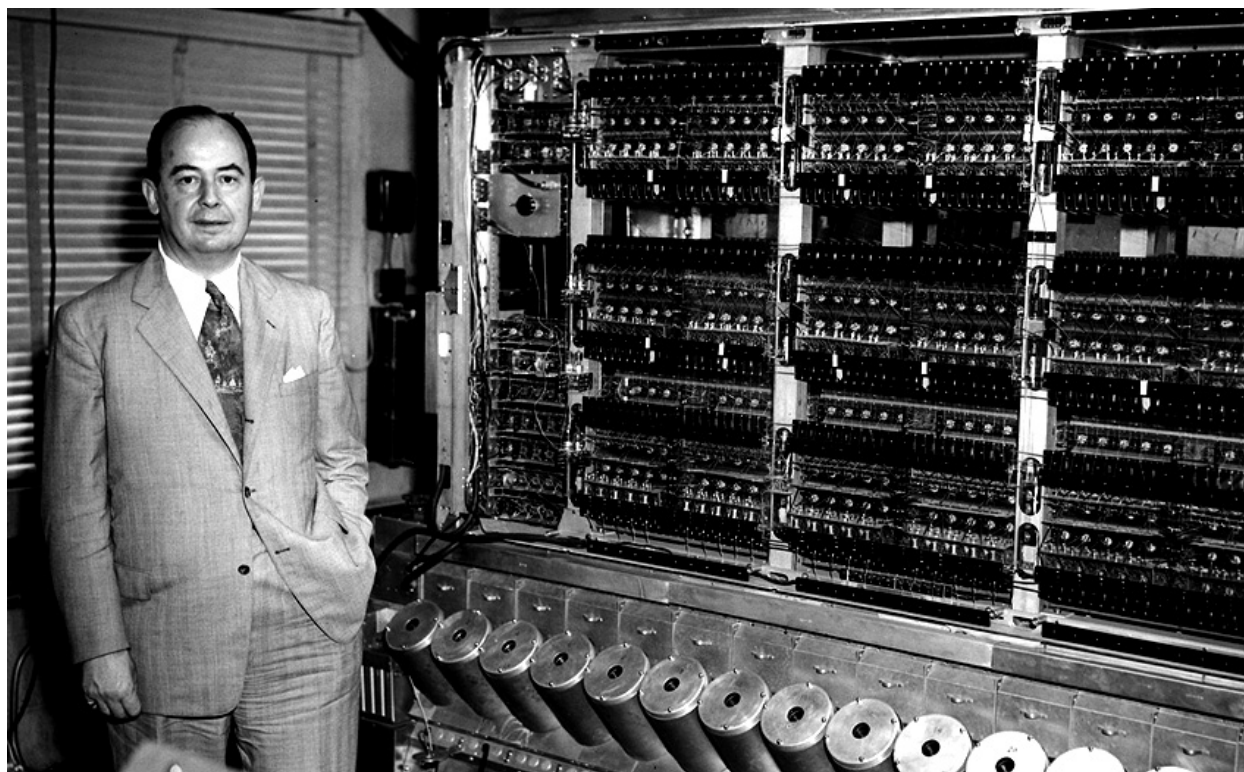


Рис. 12. Д. фон Нейман возле ЭВМ JOHNNIAC
(Источник: <https://21mm.ru/upload/iblock/bee/nh4ys2lqh5fyhvynk09j2zq82532bjzr.jpg>)

Fig. 12. John von Neumann at the JOHNNIAC computer
(URL: <https://21mm.ru/upload/iblock/bee/nh4ys2lqh5fyhvynk09j2zq82532bjzr.jpg>)

на электросеть, что и приводило к сбоям. После этого для питания машины стали использовать систему «мотор — генератор», инерционность которой обеспечивала защиту от пиков напряжения, возникающих при подключении дополнительных потребителей энергии. Система «мотор — генератор» применялась для питания универсальных ЭВМ до 90-х годов XX века.

Одним из руководителей проектов вычислительных машин, создаваемых в Англии, был выдающийся математик Алан Тьюринг (1912–1954). После аспирантуры Принстонского университета и защиты в 1938 году докторской диссертации Тьюринг не стал работать ассистентом Дж. фон Неймана, а вернулся в Кембридж. В своих работах Тьюринг ввел понятие абстрактного эквивалента математического вычислительного алгоритма, который называют «машина Тьюринга». Эта машина должна была справляться с любой теоретически разрешимой задачей — математической или логической. Тьюринг доказал — любая проблема может быть решена автоматами, если возможна ее алгоритмизация. Тьюринг занимался теоретическими вопросами и построением практических вычислительных машин, проводил параллель

между работой мозга и действиями вычислительной машины. Он написал знаменитую статью «Может ли машина мыслить?» (Тьюринг 1960). Во время Второй мировой войны Тьюринг работал в департаменте связи над созданием машины для расшифровки кода Энигма, с помощью которого во время войны были зашифрованы секретные сообщения немцев. Чтобы раскрыть этот код, была организована группа исследователей разных профессий — от инженеров до лингвистов. Группа математиков, среди которых был и Алан Тьюринг, разработала математический метод дешифровки кода. Тьюрингом была построена программируемая электронная машина Collossus. Перехваченные сообщения неприятеля вводились в память в виде символов. Затем в поисках соответствия машина сопоставляла зашифрованное сообщение с уже известными кодами. Но Collossus был не универсальной, а специализированной машиной и ее применение ограничивалось расшифровкой секретных кодов, состав команды машины держали в секрете до 1970-х годов.

Исследования Тьюринга оказали большое влияние на теоретическое программирование и разработки искусственного интеллекта.

Всемирной ассоциацией вычислительной техники была учреждена премия имени Тьюринга за выдающиеся работы в области математики и информатики. В области информационных технологий эта премия имеет статус, аналогичный Нобелевской премии. Размер премии составляет 250000 долларов, премия спонсируется фирмами Intel и Google.

В качестве теоретика, создававшего теоретическую базу для разработки математического обеспечения ЭВМ, нельзя не упомянуть Норберта Винера (1894–1964), американского ученого, основоположника кибернетики и теории об искусственном интеллекте. Норберт Винер в 18 лет стал доктором философии по математической логике в Корнеллском и Гарвардском университетах, а в 1919 году Винер был приглашен на кафедру математики Массачусетского технологического института. Далее Винер стал профессором Гарвардского, Корнеллского, Колумбийского, Брауновского, Геттингенского университетов, написал много статей по теории вероятностей и математической статистике, по рядам и интегралам Фурье. Во время Второй мировой войны работал над математическим описанием систем наведения зенитного огня, разрабатывал математические модели противовоздушной обороны (ПВО), в результате чего была создана вероятностная модель управления ПВО. Н. Винера считают отцом кибернетики — науки об управлении сложными системами. В истоках кибернетики лежат математика, нейрофизиология и техника, о чем говорит полное название главной книги Винера, которая вышла в 1948 году, «Кибернетика, или управление и связь в живом и машине».

Одним из отцов информационного века считается также Клод Элвуд Шеннон (1916–2001), американский инженер и математик, которого считают основателем теории информации, явившейся основой современных систем связи. Клод Шеннон в возрасте двадцати лет в 1936 году выполнил работу, соединившую математическую логику с двоичной системой счисления и электрическими цепями. Он же в 1948 году предложил использовать термин «бит» (binary digit) для обозначения наименьшей единицы информации в статье «Математическая теория связи». Далее в 1949 году Клод Шеннон доказал теорему отсчетов, которая используется сегодня и заключается в следующем. Аналоговый сигнал может быть восстановлен по своим дискретным отсчетам, взятым с частотой большей двойной максимальной частоты спектра сигнала. Эта теорема впервые была доказана советским уче-

ным Владимиром Котельниковым (1908–2005) в 1933 году в работе «О пропускной способности эфира и проволоки в электросвязи». Шеннон доказал эту теорему независимо от Котельникова через 16 лет. Но в 1999 году Международный научный фонд Эдуарда Рейна (Германия) признал приоритет В. Котельникова.

Отечественные разработки ЭВМ

В СССР разработки вычислительной техники на электронных лампах осуществлялись в конце 1940-х — начале 1950-х гг. К первым разработчикам относятся Сергей Алексеевич Лебедев (1902–1974), Исаак Семенович Брук (1902–1974), Башир Искандерович Рамеев (1918–1994).

В 1948 году был создан Институт точной механики и вычислительной техники АН СССР, возглавляемый академиком С. А. Лебедевым (Ревич, Малиновский 2014). Основное направление школы С. А. Лебедева — разработка машин с высоким быстродействием. С. Лебедев обосновал принципы построения ЭВМ с хранимой в памяти программой независимо от Д. Неймана и реализовал эти принципы в ЭВМ МЭСМ. МЭСМ имела 6 тыс. электронных ламп и размещалась на площади 60 м². В 1950-е годы С. Лебедев запускает в серию машину БЭСМ на заводе в Ульяновске. БЭСМ имела 4 тыс. электронных вакуумных ламп и 5 тыс. полупроводниковых диодов, потребляла 80 кВт энергии. Быстродействие машины составляло величину порядка 10 тыс. операций в секунду. У машины была оперативная память на электронно-лучевых трубках на 2048 чисел.

Деятельность И. Брука связана с созданием управляющих ЭВМ для разного применения. Разработки тех лет — машины М-1, М-2, М-3, М-4, М-7 (Брук 1957), позднее получили развитие в сериях ЭВМ «Минск» и «Раздан». Создатели машины М-1 добились больших успехов в области вычислительной техники. Николай Яковлевич Матюхин (1927–1984) стал членом-корреспондентом АН СССР, главным конструктором вычислительных средств для ПВО СССР. Михаил Александрович Карцев (1923–1983) — главным конструктором вычислительной системы предупреждения о ракетном нападении.

На Московском заводе счетно-аналитических машин были созданы первая серийная ламповая машина «Стрела» (рис. 13) и наиболее мощная из советских ламповых машин «М-20» (рис. 14). Затем «М-20» начали выпускать в 1958 году на заводе вычислительных машин в Казани.



Рис. 13. ЭВМ «Стрела» (Источник: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fvilianov.com%2Fpersons%2Fevm-strela-na-kotoroy-rasschityvali-polet-yuriya-gagarina%2F&psig=AOvVaw1RePFT8NxYRwu26vZnB_39&ust=1739348049346000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCPDh282Wu4sDFQAAAAAdAAAAABAT)

Fig. 13. The Strela computer (URL: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fvilianov.com%2Fpersons%2Fevm-strela-na-kotoroy-rasschityvali-polet-yuriya-gagarina%2F&psig=AOvVaw1RePFT8NxYRwu26vZnB_39&ust=1739348049346000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCPDh282Wu4sDFQAAAAAdAAAAABAT)



Рис. 14. ЭВМ М-20 (Источник: <https://retrotexnika.ru/assets/components/phpthumbof/cache/860518b0da898529b5f36024919e0f96.a87f4cf9306bc1933a3398b0de0c6e73.jpg>)

Fig. 14. The M-20 computer (URL: <https://retrotexnika.ru/assets/components/phpthumbof/cache/860518b0da898529b5f36024919e0f96.a87f4cf9306bc1933a3398b0de0c6e73.jpg>)

Основное направление деятельности Б. И. Рамеева — разработка вычислительной техники универсального назначения. Среди его разработок — ЭВМ «Стрела», серия ЭВМ «Урал». Выпуск ЭВМ «Урал-1» (рис. 15) был начат в 1957 году в Пензе. В 1955 году работы по созданию вычислительных машин стали распространяться из столицы в другие научно-технические центры СССР — Минск (конструкторы Г. П. Лопато, В. Я. Симхес, В. В. Пржиялковский), Казань (К. Е. Минеев, Е. В. Барышников), Ульяновск (С. А. Лебедев), Киев (В. М. Глушков, Б. Н. Малиновский), Ереван (М. Семерджян, А. Кучукян) и др.

В 1955 году был организован первый в стране Вычислительный центр Академии наук СССР (ВЦ АН СССР). Первоначально здесь были установлены всего две машины — «Стрела» и БЭСМ, работавшие круглосуточно. Вычислительный центр возглавил академик А. А. Дородницын (1910–1994). В то время еженедельный план расчетов на машинах ВЦ АН СССР утверждался Председателем Совета Министров СССР (Казакова 2011).

Поколения электронных вычислительных машин

В истории создания ЭВМ выделяют ряд поколений. Каждое отличается от предыдущего новыми технологическими элементами и приемами изготовления. Существует следующая общепринятая классификация поколений.

Первое поколение (1940-е — 1950-е годы)

Элементная база — электронные лампы. ЭВМ строились по архитектуре Неймана, характеризовались большими габаритами, большим потреблением энергии. Быстродействие машин составляло величину в 10–20 тыс. арифметических операций в секунду, а емкость оперативной памяти 1–2 тыс. слов. Программирование на ЭВМ осуществлялось в машинных кодах, для чего необходимо было знать все команды конкретной машины. ЭВМ состояли из ламп, которые выделяли большое количество тепла, поэтому требовались средства охлаждения — вентиляторы, кондиционеры. Лампы часто выходили из строя, эксплуатация ЭВМ требовала наличия бригад инженеров. Машины были больших размеров, в виде ряда шкафов и занимали машинный зал площадью до 150–300 м².

Второе поколение (1950-е — 1960-е годы)

Революционным событием, обусловившим переход к ЭВМ второго поколения, стало изобретение в 1948 году Дж. Бардином, У. Брайтеном и У. Шокли — сотрудниками фирмы «Bell Telephone Laboratories» точечного германиевого транзистора. Транзисторы — это полупроводниковые элементы, которые пришли на смену электронным лампам. Транзистор работает с гораздо большей скоростью, выделяет меньшее количество тепла и потребляет меньше электроэнергии. Срок его службы во много раз больше, чем у электронных ламп. Машины второго



Рис. 15. ЭВМ Урал-1 (Источник: https://informat444.narod.ru/museum/picture/mg_2204.jpg)

Fig. 15. The Ural-1 computer (URL: https://informat444.narod.ru/museum/picture/mg_2204.jpg)

поколения, построенные на транзисторах, имели гораздо лучшие технические характеристики. Для составления программ на этих ЭВМ начали использовать алгоритмические языки. Вместе с тем для хранения информации на машинах второго поколения стали применяться магнитные сердечники и магнитные барабаны.

Одной из первых ЭВМ на транзисторах была машина Atlas Guidance Computer, которая в 1957 году использовалась при управлении запуском ракеты Atlas. В 1959 году фирма IBM создала транзисторную машину модели 7090, выполняющую 229 тыс. операций в секунду. На основе двух IBM 7090 в 1964 году была реализована автоматизированная система продажи авиабилетов в десятках городов мира.

В те годы впервые появился термин «байт» (8-битная единица хранения информации). Термин придумал Вернер Бухгольц, работавший в IBM. По одной версии термин «байт» (byte) произошел от слов BInary digiT Eight с заменой буквы I на Y, по другой «байт» произошел от сокращения слов BinarY TErm (двоичный термин).

В конце 1950-х годов находились в стадии разработки первые отечественные ЭВМ на полупроводниковых элементах («Раздан-2», «Минск-2», «Днепр»). ЭВМ «Минск-2» — первая универсальная отечественная ЭВМ второго поколения была выпущена в 1963 году. В 1966 году была завершена разработка ЭВМ «БЭСМ-6» —

отечественной суперЭВМ (на то время) на полупроводниковых транзисторах (рис. 16). Производительность «БЭСМ-6» величиной 1 млн операций в секунду в то время была рекордной. Машину выпускали по 1987 год, всего было выпущено 355 машин. ЭВМ «БЭСМ-6» эксплуатировались в крупных научных центрах. В 1975 году совместным полетом «Союз — Аполлон» управляли с помощью вычислительного комплекса, в состав которого входила «БЭСМ-6». На этой ЭВМ появились операционные системы, трансляторы, библиотеки численных методов. В 1969 году разработчики «БЭСМ-6» (под руководством С. А. Лебедева) получили Государственную премию.

У ЭВМ второго поколения для соединения элементов использовались печатные платы, которые первым в 1936 году изобрел для радиоприемников австрийский инженер Пауль Эйслер, работавший в Британии. Если ламповые вычислительные машины имели быстродействие несколько тысяч операций в секунду, то ЭВМ на транзисторах — десятки и сотни тысяч. Например, ЭВМ «Урал-11» работала со скоростью 50 тыс. операций в секунду, «Минск-32» — 65 тыс., «Урал-16» — 100 тыс., «БЭСМ-6» — 1 млн операций в секунду. Объем оперативной памяти в ЭВМ второго поколения, которая строилась на магнитных сердечниках, значительно увеличился. Так, у ЭВМ «Урал-14» память составляла 65 тыс. чисел, у «БЭСМ-6» — 32 тыс.

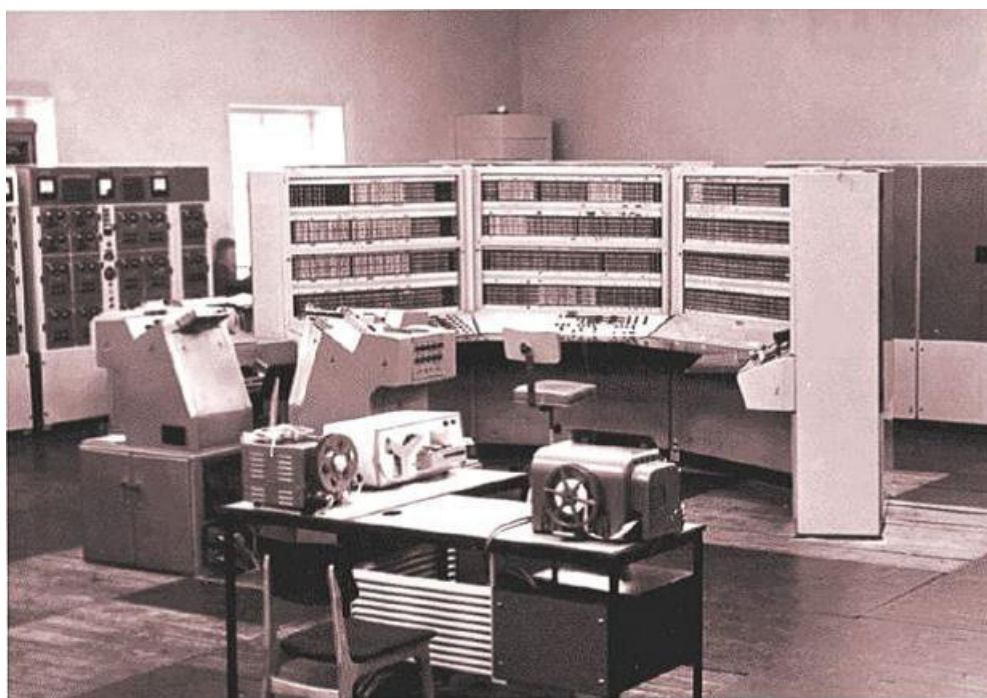


Рис. 16. БЭСМ-6 (Источник: <https://www.besm-6.su/assets/besm6.jpg>)

Fig. 16. The BESM-6 supercomputer (URL: <https://www.besm-6.su/assets/besm6.jpg>)

чисел, у американской «Стретч» — 260 тыс., а у машины «Урал-16» — до 500 тыс. чисел.

Третье поколение (1960-е — 1970-е годы)

Производство ЭВМ на транзисторах представляло трудоемкий процесс. ЭВМ содержали сотни тысяч диодов, десятки тысяч транзисторов. Американские инженеры Джек Килби (фирма Texas Instruments) и Роберт Нойс (фирма Fairchild Semiconductor) в 1959 году независимо друг от друга изобрели интегральную схему (ИС) — устройство, объединившее тысячи транзисторов, размещенных на одном кристалле кремния внутри микросхемы (или чипа, chip — «щепка», «пластинка»). В 2000 году Нобелевскую премию по физике получили Жорес Алфёров и Герберт Крёмер «за разработку полупроводниковых гетероструктур» и Джек Килби «за вклад в изобретение интегральной схемы».

Третье поколение ЭВМ производилось с 1964 по 1974 год, именно на этой новой элементной базе — интегральных схемах. Появление ИС вызвало революцию в вычислительной технике. Одна ИС заменяла тысячи и даже миллионы транзисторов. Один крошечный кристалл стал обладать вычислительной мощностью большей, чем 30-тонная ЭВМ «ENIAC». При сборке машин применялся многослойный печатный монтаж, это обеспечило снижение габаритов ЭВМ, повышение их надежности, увеличение производительности. Отечественными ЭВМ III поколения являлись, например, машины М 4030, Минск-22, обладающие оперативным запоминающим устройством на ферритах, внешней памятью на магнитных лентах. Ввод-вывод информации на этих ЭВМ осуществлялся с помощью перфокарт, перфолент, телетайпного аппарата и алфавитно-цифрового печатающего устройства. Следующая модель — ЭВМ «Минск-32» имела быстродействие 250 тыс. операций в секунду, емкость оперативного запоминающего устройства 65 тыс. чисел.

Представители фирмы IBM 7 апреля 1964 года провели пресс-конференции одновременно в 15 странах мира, на которых сделали важнейшее объявление за всю историю компании. Фирма IBM объявила о создании семейства ЭВМ. Система IBM/360 анонсировала сразу шесть моделей, различающихся по мощности. На исследования, разработку и внедрение в производство одновременно шести машин IBM затратила 5 млрд долларов. Это вдвое больше, чем расходы США на Манхэттенский проект, целью которого было создание атомной бомбы. Главный принцип при проектировании серии

заключался в том, что новая машина должна быть универсальной, решать любые задачи — от логических и вычислительных задач научно-го характера до обработки данных в сфере управления. Ранее ЭВМ специализировались либо на решении научных, либо управленческих задач. Этот принцип универсальности отразился в названии серии — «360», что указывало именно на способность машин решать задачи во всех направлениях, «в пределах 360 градусов». IBM объявила, что новые ЭВМ должны быть совместимы друг с другом. Создавая «Систему-360», IBM открывала также новую эру технологии устройств ввода-вывода. Благодаря широкому распространению IBM/360, изобретенные для нее 8-битные символы и 8-битный байт как минимально адресуемая ячейка памяти стали стандартом для вычислительной техники. IBM/360 стала первой 32-разрядной вычислительной системой. Многие другие фирмы стали выпускать совместимые с IBM/360 машины. Среди отечественных разработок, совместимых по архитектуре, системе команд с IBM/360 можно назвать Минск 32, М-4030, машины первой очереди ЕС ЭВМ и далее — ЕС 1036.

В эти же годы создаются малые вычислительные устройства. В 1960 году фирма DEC (Digital Equipment Corporation) представила первую в мире мини-ЭВМ — модель PDP-1 (Programmed Data Processor — программируемый процессор данных). В комплект машины входили монитор и клавиатура. Эта машина выполняла 100000 операций в секунду, занимала площадь 1,5 м². В 1968 году DEC наладила серийное производство мини-ЭВМ — PDP-8. Именно эту модель PDP-8 могли покупать лаборатории и университеты. В 1970–1974 годах была разработана 16-разрядная ЭВМ PDP11. В СССР в конце 1970 — начале 1980-х годов также был разработан ряд мини-ЭВМ — СМ ЭВМ («система малых» ЭВМ) — М400 (аналог PDP11) и далее СМ1 — СМ4, М6000 и др. Разработка выполнялась в Институте электронных управляющих машин (ИНЭУМ, Москва) при Министерстве приборостроения (главный конструктор Б. Н. Наумов), а также в НПО «Импульс» (Северодонецк, под руководством В. В. Резанова). Комплексы собирали на Орловском заводе управляющих вычислительных машин, в Северодонецке, а также в НПО «Электронмаш» в Киеве.

Четвертое поколение (1970-е — 1980-е годы и далее)

В качестве элементной базы при создании вычислительных устройств стали использовать микропроцессоры, большие интегральные

схемы (БИС). Создаются дешевые микроЭВМ, начинается массовый выпуск персональных компьютеров.

В конце 1960-х годов из фирмы Fairchild Semiconductor уходят Гордон Мур и Р. Нойс. Они создают отдельную фирму по разработке интегральных микросхем. Название новой фирмы как производной от имен основателей было отвергнуто, так как было созвучно фразе «more noise» — «больше шума». Поэтому выбрали название Intel (Integrated Electronics). В 1971 году фирма Intel осуществила революционную идею — создание универсального процессора на кристалле, который выполняет нужную программу, считывая команды из памяти. Микропроцессор Intel 4004 (4 микросхемы, 4-разрядная архитектура) содержал 2300 транзисторов, обладал быстродействием 60 тыс. операций в секунду. Далее были разработаны 8-разрядный Intel 8008, 16-разрядный Intel 8086 (134 тыс. транзисторов), 32-разрядный — 80386 и 80486, содержащий 1,2 млн транзисторов, и др. Таким образом, в конце 1970-х годов произошла микропроцессорная революция, определившая дальнейшее развитие вычислительной техники.

Развитие компьютерных технологий

Появление микропроцессора повлекло за собой важнейшее событие в истории развития вычислительной техники — создание и распространение персональных ЭВМ. Термин «ЭВМ» был заменен термином «компьютер», вычислительная техника часто стала называться компьютерной.

В конце 1970-х годов Стив Джобс и Стив Возняк разработали один из первых персональных компьютеров — Apple. Позже был создан графический интерфейс, управляемый мышью, что привело к появлению компьютера Macintosh. Компьютерная мышь впервые была представлена 9 декабря 1968 года на показе интерактивных устройств. Патент на этот гаджет в 1970 году получил Дуглас Карл Энгельбарт (1925–2013), сотрудник Стэнфорда — один из первых исследователей человеко-машинного интерфейса.

IBM представила 12 августа 1981 года Personal Computer (PC), ставший вместе с программным обеспечением от фирмы Билла Гейтса Microsoft стандартом для персональных компьютеров во всем мире. IBM PC имел следующую конфигурацию: процессор Intel 8088, работающий с частотой 4,77 МГц и имеющий 29 тыс. транзисторов. Компьютер имел 64 Кб оперативной памяти, 1 флоппи-диск емкостью 160 Кб. Тогда из-за отсутствия жесткого диска прихо-

дилось часто менять гибкие дискеты. В 1984 году IBM представила компьютер IBM PC AT. Важно, что был обеспечен переход на микропроцессоры более высокого уровня с сохранением совместимости с предыдущими моделями. В начале 1989 года Intel выпустила микропроцессор 486 со встроенным математическим сопроцессором.

В начале 1990-х годов сформировался тандем Windows — Intel. В 1985 году была выпущена первая версия графической оболочки Windows, а в 1990 году увидела свет знаменитая версия Win 3.0.

Появляется масса новых внешних устройств и изобретений, обеспечивших революционные изменения в развитии информационных технологий.

В 1982 году Винтон Сёрф и Роберт Кан создали протокол TCP/IP, используемый в сетях Интернет. Винтон Сёрф — человек, которого именуют «отцом Интернета». Сёрф в Калифорнийском университете получил степени магистра и доктора наук и занимался исследованием возможностей сети ARPANET (Advanced Research Projects Agency Network) — компьютерной сети, созданной в 1969 году в Министерстве обороны США и явившейся прототипом сети Интернет.

В 1984 году компанией Hewlett-Packard, основанной в 1939 году Уильямом Хьюлеттом и Дэвидом Паккардом как производитель электроизмерительного оборудования, был создан первый лазерный принтер — HP LJ.

В 1989 году Тим Ли предложил концепцию WWW («WorldWideWeb») — системы, предоставляющей доступ к связанным между собой документам, расположенным на различных компьютерах, подключенных к сети Интернет. Всемирная паутина вызвала настоящую революцию в информационных технологиях и дала толчок развитию Интернета (Таненбаум 2008). В 1998 году разработан стандарт беспроводной передачи Bluetooth (фирма Ericson).

Фирма IBM в 1973 году решила начать выпуск нового периферийного устройства — жесткого диска IBM 3340, так как для хранения и передачи данных между компьютерами гибкие диски емкостью 1,44 Мбайт становились маловаты. Интересно происхождение названия запоминающего устройства на жестком диске, используемого в персональных компьютерах — «винчестер». Американский предприниматель Оливер Фишер Винчестер в 1855 году приобрел оружейную фирму Смита — Вессона. Одной из самых популярных охотничьих винтовок, производимых на заводе Винчестера, была двустволка Winchester выпуска 1894 года, которая

снаряжалась патронами калибра 30–30 (7,62 мм). Обозначение разрабатываемого жесткого диска было «30–30», т. е. два модуля по 30 мегабайт в каждом. Руководитель проекта Кеннет Хотон сказал: «... уж если 30–30, то пусть будет винчестер». Так жесткие диски получили название «винчестеров».

Разнообразие компьютеров

Компьютеры с момента своего появления постоянно меняются по характеристикам, становятся разнообразными, их начинают разделять на классы по размерам, функциональным возможностям, по назначению и другим параметрам. Так, в четвертом поколении компьютеров выделяют суперкомпьютеры, мэйнфреймы, серверы, мини-ЭВМ, микроЭВМ, персональные компьютеры.

Как известно, первыми появились большие ЭВМ, за рубежом называемые мэйнфреймами (Mainframe), эволюционное развитие которых было рассмотрено выше. Элементная база больших ЭВМ развивалась от электронных ламп до интегральных схем с высокой степенью интеграции. Главной вехой в развитии мэйнфреймов считается появление в 1964 году системы IBM/360. В 2000-х годах IBM анонсировала мэйнфрейм System z10. Компьютер z10 использует 64 четырехъядерных процессора. Каждый процессор содержит 991 млн транзисторов.

Серверы — это мощнейшие компьютеры, служащие центральными узлами в компьютерных сетях (Таненбаум 2008). На серверах устанавливается программное обеспечение, позволяющее управлять работой сети. Серверы обеспечивают обслуживание подключенных компьютеров и обеспечивают выход в другие сети. На серверах хранится информация, которой могут пользоваться компьютеры, подключенные к сети.

Появившиеся в 1970-х годах мини-ЭВМ используются для управления технологическими процессами, автоматизации научных экспериментов. МикроЭВМ обязаны своим появлением микропроцессорам. Встроенные микроЭВМ могут управлять технологическими заводскими процессами, автомобильными электронными подсистемами. Эти встроенные устройства часто называют контроллерами, они изготавливаются в виде небольших плат и не имеют внешних устройств.

Развитие микропроцессоров способствовало появлению большого количества специализированных проблемно ориентированных на применение в экспериментальных биологических

исследованиях аппаратно-программных средств. В качестве примера можно назвать продукты, выпускаемые фирмами ADInstruments, Cambridge Scientific Instruments, Digitron, National Instruments и др. Фирма ADInstruments, например, предоставляет комплексные решения для экспериментальных исследований на основе блоков сбора данных PowerLab и программного обеспечения LabChart Pro. Устройства PowerLab обеспечивают высокое разрешение при измерении сигналов в многоканальном режиме, их обработку в реальном времени с помощью широкого выбора усилителей и преобразователей, фильтров и стимуляторов. Программы LabChart Pro позволяют обрабатывать сигналы с высокой частотой с отображением в реальном времени. Среди отечественных производителей выделяются разработки фирм Нейроботикс, Нейротех, Медиком, группы компаний «Виварий», НПФ Биотехнологии.

Персональный компьютер — это вычислительное устройство, предназначенное для личного пользования. Персональные компьютеры, как правило, состояли из системного блока, монитора, клавиатуры. Известны два вида компоновки системного блока — desktop (рабочий стол) и tower («башня»).

IBM в 1986 году был выпущен **ноутбук** — компактный компьютер, содержащий все части (в том числе монитор) в одном корпусе, складывающемся в виде маленького чемоданчика. Планшетные персональные компьютеры аналогичны ноутбукам, но еще меньше по размеру и содержат чувствительный к нажатию экран. Ввод текста и управление осуществляются через экранный интерфейс.

Сейчас технические характеристики вычислительных устройств существенно изменились при миниатюрных габаритах и низком потреблении энергии по сравнению с первыми ЭВМ. Например, российская фирма «Рикор» выпустила ноутбук RIKOR MSK 401.1/16 — мощное решение для специалистов, работающих с ресурсоемкими приложениями. Благодаря высокопроизводительным процессорам вплоть до Intel Core i9 13900HK и AMD Ryzen 9 PRO 6950H, а также быстрой оперативной памяти DDR4 или DDR5 объемом до 48 Гбайт ноутбук RIKOR MSK 401.1/16 легко справляется с задачами, требующими значительных вычислительных ресурсов.

Карманные персональные компьютеры (КПК) — минимизированные вычислительные устройства, помещающиеся в кармане. Управление КПК осуществляется с помощью небольшого экрана (320×240 пикселей — pictures element), чувствительного к нажатию пальца. В КПК

отсутствуют клавиатура и мышь. Появились КПК, содержащие функции мобильного телефона (коммуникаторы, смартфоны). Встроенный в КПК коммуникационный модуль позволяет совершать звонки, а также подключаться к Интернету в любой точке, где есть сотовая связь совместимого формата (GSM/GPRS, CDMA).

Перспективные технологии, искусственный интеллект, суперкомпьютеры

Начиная с середины 1990-х годов отмечается бурное применение компьютерных средств, внедрение во всех областях науки и техники компьютерных сетей, использование вместо централизованной распределенной обработки данных. Сфера применения компьютеров стала включать не только вычислительные задачи. Развились новые способы ввода-вывода разнообразной информации, так называемой мультимедиа. Заработали системы распознавания и синтеза речи.

Ведутся работы по созданию **оптоэлектронных компьютеров**, в которых носителем информации является световой поток. Такие компьютеры состоят из оптических устройств обработки информации. Оптический компьютер в перспективе имеет большую производительность, чем электронный компьютер, и другую архитектуру (Белов и др. 2006).

Проводятся исследования по проектированию **молекулярных компьютеров**, принцип действия которых основан на изменении свойств молекул в процессе фотосинтеза, т. е. когда молекула принимает различные состояния. Предполагается, что эти состояния можно использовать для кодировки чисел (Рамбиди 2007).

Еще одно направление — создание **квантовых компьютеров**, вычислительных устройств, которые работают на основе законов квантовой механики (Валиев, Кокин 2004). В квантовых компьютерах для представления и обработки чисел используются не классические логические элементы, находящиеся в одном из двух состояний — 0 или 1, а кубиты (qubit, quantum bit), которые представляют собой квантовые объекты и состояние которых может быть суперпозицией этих двух значений. Если имеющиеся кубиты связаны между собой, то построенный на их основе квантовый компьютер может обрабатывать параллельно большое число данных. В обыкновенном неймановском компьютере такая операция требует выполнения целого ряда последовательных действий. Такое распараллеливание позволяет квантовым компьютерам решать задачи быстрее, чем сегодняшние супер-

компьютеры. Однако надо признать, что квантовые вычисления остаются пока экспериментальными, до их масштабного применения еще далеко.

В последнее время отмечается бурное развитие технологии нейронных сетей, **искусственного интеллекта** (ИИ). Реальное применение нейросетей началось недавно, хотя работы по нейрокомпьютингу ведутся много лет. Еще в 1958 году был построен нейрокомпьютер с использованием перцептронов американским ученым Фрэнком Розенблаттом, который назвал его Mark I. Теоретическая работа по нейронным сетям впервые была обозначена в работе МакКаллока и Питтса в 1943 году. В этой работе было показано, что любую арифметическую или логическую функцию можно реализовать с помощью нейронной сети. Нейрокомпьютеры включают в себя множество параллельно работающих вычислительных элементов — наподобие нейронов, образующих нейросети.

Работы с искусственным интеллектом являются сегодня революционными (Каляев 2019). Преобразующее воздействие ИИ обусловлено способностью анализировать огромные объемы данных. Наблюдаемый рост задач машинного обучения искусственных нейронных сетей сегодня в пять раз превышает рост производительности компьютеров.

Высокого быстродействия нейрокомпьютеров можно достичь именно за счет огромного количества нейронов в сетях. Поэтому сложные нейронные сети реализуются на **суперкомпьютерах** — вычислительных системах, обладающих очень большими вычислительными параметрами (Фернбах 1991). Например, суперкомпьютер Blue Gene/P имеет вычислительную мощность 3 квадриллиона операций в секунду, или 3 петафлопс. FLOPS — Floating-point Operations Per Second — единица, показывающая, сколько операций с плавающей запятой выполняет вычислительная система за секунду времени; 1 петафлопс = 1 000 000 000 000 000 флопс = 1 000 000 Гигафлопс = 1 000 Терафлопс. В МГУ эксплуатируются аппаратные установки Blue Gene/P, которые содержат 8192 микропроцессора. Скорость этой конфигурации составляет 27,8 терафлопс. Один из лидеров — суперкомпьютер IBM «Roadrunner» с производительностью 1,026 петафлопса использовался в Министерстве энергетики США. Этот суперкомпьютер построен из 6480 двухъядерных процессоров AMD Opteron и 12960 процессоров IBM Cell 8i. Суперкомпьютер занимает 1100 квадратных метров площади и весит 226 т, его энергопотребление составляет величину 3,9 МВт.

Microsoft в мае 2020 года анонсировала разработку суперкомпьютера на базе облачных средств Azure (глобальная сеть удаленных серверов) для OpenAI (некоммерческой исследовательской организации, основателями которой являются Илон Маск и Сэм Альтман). Azure — это один из немногих самых мощных суперкомпьютеров в мире. Он создан для обучения моделей ИИ, которые требуют больших вычислительных ресурсов. Разработка таких громоздких моделей требует наличия супервычислительной системы или кластеров мощного вычислительного оборудования, соединенных с помощью высокоскоростных сетей с большой пропускной способностью. Так например, нейронная сеть ChatGPT (Generative Pre-Trained Transformer — чат-бот с генеративным искусственным интеллектом, разработанный компанией OpenAI), использует более 175 млрд меняющихся параметров. Она прошла обучение с использованием 420 Гбайт текстовых данных и физически реализована на суперкомпьютере Azure AI, содержащем 285 тысяч процессорных ядер и 10 тысяч GPU (графический процессор — специализированный модуль для быстрой обработки и вывода графики на экран монитора) с производительностью 30 Пфлопс (для сравнения — творения Шекспира занимают объем около 5,5 Мбайт. Если читать по 1 странице текста в минуту круглосуточно, то понадобится 400 лет, чтобы достичь уровня ChatGPT). Однако, несмотря на использование такого мощного суперкомпьютера, как Azure AI, обучение ChatGPT заняло несколько месяцев и стоило около 1,5 млн долларов. При этом затраты электроэнергии были равны трехнедельному потреблению города Нью-Йорка.

Несмотря на колоссальную мощность суперкомпьютеров, возможность создания технического аналога человеческого мозга пока остается научной фантастикой. По предположению академика И. А. Каляева, для моделирования человеческого мозга в реальном времени пона-

добится суперкомпьютер с производительностью 10 в 21 степени флอปс (Каляев 2024). Если исходить из сегодняшних технологий, такой суперкомпьютер будет занимать здание размером 300х300 метров в основании и 50 метров высотой, потреблять около 15 ГВатт электроэнергии, что сравнимо с тремя Саяно-Шушенскими ГЭС. По мнению академика, все, что сегодня понимается под ИИ — это компьютерные программы, созданные человеком. Эти программы становятся сложнее и сложнее. Часто создается впечатление, что компьютер мыслит. Но компьютер — это груда металла, которая может только реализовывать алгоритм, заложенный в него человеком-программистом. Современный ИИ — это инструмент, который усиливает интеллектуальные возможности человека в основном за счет огромного быстродействия компьютеров. При этом ИИ пока не способен создать что-то отличное от того, чему он был обучен (Каляев 2019).

Тем не менее, представить сегодняшнюю повседневную жизнь и научные исследования без компьютеров невозможно. В настоящее время, например, в лабораториях Института физиологии им. И. П. Павлова РАН успешно эксплуатируются сотни современных компьютеров, в отдельных лабораториях установлены мощные серверные системы, обеспечивающие реализацию задач обработки динамических изображений, моделирования нейронных сетей, искусственного интеллекта.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Conflict of Interest

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

Литература

- Апокин, И. А., Майстров, А. Е. (1990) *История вычислительной техники (От простейших счетных приспособлений до сложных релейных систем)*. М.: Наука, 264 с.
- Белов, П. А., Беспалов, В. Г., Васильев, В. Н. и др. (2006) Оптические процессоры: достижения и новые идеи. В кн.: И. П. Гуров, С. А. Козлов (ред.). *Проблемы когерентной и нелинейной оптики*. СПб.: Изд-во НИУ ИТМО, с. 6–36.
- Брук, И. С. (ред.). (1957) *Быстродействующая вычислительная машина М-2*. М.: Государственное издательство технико-теоретической литературы, 111 с.
- Валиев, К. А., Кокин, А. А. (2004) *Квантовые компьютеры: надежды и реальность*. Ижевск: РХД, 320 с.
- Гутер, Р. С., Полуннов, Ю. Л. (1981) *От абака до компьютера*. 2-е изд. М.: Знание, 208 с.

- Казакова, И. А. (2011) *История вычислительной техники*. Пенза: Изд-во Пензенского государственного университета, 232 с.
- Калашников, С. Г. (1985) *Электричество*. 5-е изд. М.: Наука, 576 с.
- Каляев, И. А. (2019) Искусственный интеллект: камо грядеши? *Экономические стратегии*, т. 21, № 5 (163), с. 6–15. <https://doi.org/10.33917/es-5.163.2019.6-15>
- Нечволодов, А. Д. (2007) *Сказания о русской земле*. М.: Эксмо, 1088 с.
- Полунов, Ю. Л. (2004) *От абака до компьютера: судьбы людей и машин. Книга для чтения по истории вычислительной техники в двух томах. Т. 2*. М.: Русская редакция, 544 с.
- Рамбиди, Н. Г. (2007) *Нанотехнологии и молекулярные компьютеры*. М.: Физматлит, 256 с.
- Ревич, Ю. В., Малиновский, Б. Н. (2014) *Информационные технологии в СССР. Создатели советской вычислительной техники*. СПб.: БХВ-Петербург, 336 с.
- Семендяев, К. А. (1960) *Счётная линейка*. 11-е изд. М.: Физматгиз, 48 с.
- Смолов, В. Б., Пузанков, Д. В. (2001) *Шесть поколений вычислительной техники (из истории кафедры ВТ)*. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 242 с.
- Таненбаум, Э. С. (2008) *Компьютерные сети*. 4-е изд. СПб.: Питер, 991 с.
- Тьюринг, А. М. (1960) *Может ли машина мыслить?* М.: Государственное издательство физико-математической литературы, 112 с.
- Угланов, А. И. (2024) Квантовые компьютеры и искусственный интеллект: будущее или фантастика? *Аргументы недели*, № 23 (920), 10 июня. [Электронный ресурс]. URL: <https://argumenti.ru/interview/2024/06/903688> (дата обращения 01.02.2025).
- Фейнман, Р. Ф., Лейтон, Р. Б., Сэндс, М. Л. (2004) *Фейнмановские лекции по физике. Т. 5. Электричество и магнетизм*. 3-е изд. М.: Едиториал УРСС, 304 с.
- Фернбах, С. (ред.). (1991) *Супер ЭВМ. Аппаратная и программная организация*. М.: Радио и связь, 320 с.

References

- Apokin, I. A., Maistrov, L. E. (1990) *Istoriya vychislitel'noj tekhniki [History of computing technology]*. Moscow: Nauka Publ., 264 p. (In Russian)
- Belov, P. A., Bespalov, V. G., Vasil'ev, V. N. et al. (2006) Opticheskie protsessory: dostizheniya i novye idei [Optical processors: Achievements and new ideas]. In: I. P. Gurov, S. A. Kozlov (eds.). *Problemy kogerentnoj i nelinejnoj optiki [Problems in coherent and nonlinear optics]*. Saint Petersburg: National Research University ITMO Publ., pp. 6–36. (In Russian)
- Brook, I. S. (ed.). (1957) *Bystrodejstvuyushchaya vychislitel'naya mashina M-2 [High-speed computing machine M-2]*. Moscow: Gostekhizdat Publ., 111 p. (In Russian)
- Feynman, R. P., Leighton, R. B., Sands, M. L. (2004) *Fejnmanskie leksii po fizike. T. 5. Elektrichestvo i magnetizm [The Feynman lectures on physics. Vol. 5. Electricity and magnetism]*. 3rd ed. Moscow: Editorial URSS Publ., 304 p. (In Russian)
- Fernbach, S. (ed.). (1991) *Super EVM. Apparatnaya i programmnaya organizatsiya [Supercomputers: Class VI systems, hardware and software]*. Moscow: Radio i svyaz' Publ., 320 p. (In Russian)
- Guter, R. S., Polunov, Yu. L. (1981) *Ot abaka do komp'yutera [From the abacus to the computer]*. 2nd ed. Moscow: Znanie Publ., 208 p. (In Russian)
- Kalashnikov, S. G. (1985) *Elektrichestvo [Electricity]*. 5th ed. Moscow: Nauka Publ., 576 p. (In Russian)
- Kalyaev, I. A. (2019) Iskusstvennyj intellekt: kamo gryadeshi? [Artificial intelligence: Whither goest thou?]. *Ekonomicheskie strategii — Economic Strategies*, vol. 21, no. 5 (163), pp. 6–15. <https://doi.org/10.33917/es-5.163.2019.6-15> (In Russian)
- Kazakova, I. A. (2011) *Istoriya vychislitel'noj tekhniki [History of computing technology]*. Penza: Penza State University Publ., 232 p. (In Russian)
- Nechvolodov, A. D. (2007) *Skazaniya o russkoj zemle [Tales of the Russian land]*. Moscow: Eksmo Publ., 1088 p. (In Russian)
- Polunov, Yu. L. (2004) *Ot abaka do komp'yutera: sud'by lyudej i mashin. Kniga dlya chteniya po istorii vychislitel'noj tekhniki. T. 2 [From abacus to computer: The fates of people and machines. A reading book on the history of computing in two volumes. Vol. 2]*. Moscow: Russkaya redaktsiya Publ., 544 p. (In Russian)
- Rambidi, N. G. (2007) *Nanotekhnologii i molekulyarnye komp'yutery [Nanotechnologies and molecular computers]*. Moscow: Fizmatlit Publ., 256 p. (In Russian)
- Revich, Yu. V., Malinovsky, B. N. (2014) *Informatsionnye tekhnologii v SSSR. Sozdateli sovetskoj vychislitel'noj tekhniki [Information technology in the USSR. Creators of Soviet computing]*. Saint Petersburg: BHV Publ., 336 p. (In Russian)
- Semendyaev, K. A. (1960) *Schetnaya linejka [Counting ruler]*. Moscow: Fizmatgiz Publ., 48 p. (In Russian)
- Smolov, V. B., Puzankov, D. V. (2001) *Shest' pokolenij vychislitel'noj tekhniki (iz istorii kafedry VT) [Six generations of computing (from the history of the LETI Department of Computer Science)]*. Saint Petersburg: ETU “LETI” Publ., 242 p. (In Russian)

- Tanenbaum, E. S. (2008) *Komp'yuternye seti [Computer networks]*. 4th ed. Saint Petersburg: Piter Publ., 991 p. (In Russian)
- Turing, A. M. (1960) *Mozhet li mashina myslit'?* [*Can a machine think?*]. Moscow: Fizmatlit Publ., 112 p. (In Russian)
- Uglanov, A. I. (2024) Kvantovye komp'yutery i iskusstvennyy intellekt: budushchee ili fantastika? [Quantum computers and artificial intelligence: Future or fiction?]. *Argumenty nedeli*, no. 23 (920), 10 June. [Online]. Available at: <https://argumenti.ru/interview/2024/06/903688> (accessed 01.02.2025). (In Russian)
- Valiev, K. A., Kokin, A. A. (2004) *Kvantovye komp'yutery: nadezhdy i real'nost'* [*Quantum computers: Hopes and reality*]. Izhevsk: R&C Dynamics Publ., 320 p. (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 616.892

EDN ABRDAE

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-66-74>

О связи сверхмедленных частот электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма при сосудистой патологии

О. Е. Дик ^{✉1}

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

Сведения об авторе

Ольга Евгеньевна Дик, SPIN-код: 5302-5278, Scopus AuthorID: 6602069990, ResearcherID: AAC-8840-2022, ORCID: 0000-0001-5056-1779, e-mail: dick@infran.ru

Для цитирования: Дик, О. Е. (2025) О связи сверхмедленных частот электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма при сосудистой патологии. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 66–74. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-66-74> EDN ABRDAE

Получена 16 января 2025; прошла рецензирование 13 февраля 2025; принята 14 февраля 2025.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

Права: © О. Е. Дик (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Статья посвящена выявлению динамики соотношения частот сверхмедленных колебаний электроэнцефалограмм и вариабельности сердечного ритма человека в норме и при патологии. Для решения поставленной задачи проанализированы биоэлектрическая активность мозга и сердца в контрольной группе здоровых испытуемых и лиц с различной степенью сосудистой патологии, связанной с вегето-сосудистой дистонией и с вертебрально-базилярной недостаточностью. Применен метод синхросжатого вейвлет-преобразования, преимущество которого состоит в высоком качестве нахождения мгновенных частот в зашумленных экспериментальных данных. Анализ соотношения мгновенных частот сверхмедленных колебаний электроэнцефалограмм и вариабельности сердечного ритма обусловлен тем, что именно эти колебания, в отличие от более высокочастотных составляющих компонентов электроэнцефалограмм, связаны с регуляцией сердечного ритма. Установлено, что основные отличия во взаимоотношениях частот анализируемых сигналов характеризуются различными временами возникновения синхронизации между мгновенными частотами. В экспериментальных данных лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью выявлено меньшее время возникновения синхронизации между частотами сверхмедленных колебаний электроэнцефалограмм и вариабельностью сердечного ритма, чем в данных, полученных для лиц с вегето-сосудистой дистонией.

Ключевые слова: сосудистая патология, электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, динамика частот, вейвлетное преобразование

On the relationship between ultraslow electroencephalogram oscillations and heart rate variability in vascular pathology

О. Е. Дик ✉¹¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Olga E. Dick, SPIN: 5302-5278, Scopus AuthorID: 6602069990, ResearcherID: AAC-8840-2022, ORCID: 0000-0001-5056-1779, e-mail: dick@infran.ru

For citation: Dick, O. E. (2025) On the relationship between ultraslow electroencephalogram oscillations and heart rate variability in vascular pathology. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 66–74. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-66-74> EDN ABRDAE

Received 16 January 2025; reviewed 13 February 2025; accepted 14 February 2025.

Funding: The work was carried out at the expense of the federal budget within the framework of the state assignment of the Pavlov Institute of Physiology RAS (No. 1021062411784-3-3.1.8).

Copyright: © O. E. Dick (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. This study investigates the dynamic relationship between ultraslow electroencephalogram (EEG) oscillations and heart rate variability (HRV) in healthy individuals and patients with vascular pathologies, including vegetative-vascular dystonia and vertebrobasilar insufficiency. Using synchrosqueezed wavelet transform analysis — a method particularly effective for extracting instantaneous frequencies from noisy physiological data — we compared bioelectrical activity patterns between control subjects and clinical groups. The focus on ultraslow oscillations (<0.5 Hz) stems from their established role in cardiovascular regulation, unlike higher EEG frequencies. Key findings demonstrate pathological variations in synchronization dynamics: patients with vertebrobasilar insufficiency exhibited significantly shorter synchronization latencies between EEG and HRV frequencies compared to vegetative-vascular dystonia cases.

Keywords: vascular pathology, electroencephalogram, electrocardiogram, frequency dynamics, wavelet transform

Введение

Актуальность исследования взаимоотношения частот биоэлектрической активности мозга и сердечного ритма связана с важностью поиска регуляции ритмов различных физиологических систем при сосудистой патологии, обуславливающей нарушения функционального состояния мозга (Hestad et al. 2020; Iadecola, Gottesman 2019; Mills 2016; Tadic et al. 2016; Ungvari et al. 2021; Walker et al. 2019).

Известно, что частота сердечных сокращений модулируется нервной системой, а, с другой стороны, паттерны нейрональной активности считаются респираторно-модулированными (Dick et al. 2014; Limberg et al. 2013). Поэтому исследование динамических коррелят биоэлектрической активности мозга и биоэлектрической активности сердца в условиях форсированного дыхания (гипервентиляции) может привести к выявлению функциональных маркеров сосудистой патологии мозга.

Известно, что ритмы сердечно-сосудистой и нервной систем существенно вариабельны.

Вариабельность этих ритмов означает изменчивость длительности временных интервалов между локальными максимумами нейрональной активности и сердечными сокращениями, соответственно (Dick, Lyubashina 2024). Считается, что это связано не со стохастичной природой нерегулярности сердечного ритма или нейрональной активности, а с низкоразмерной хаотической динамикой соответствующих процессов (Pikovsky et al. 2011).

Анализ взаимосвязей нестационарных сигналов связан, прежде всего, с определением их мгновенных частот. Одним из вариантов нахождения этих частот является метод синхросжатого вейвлет-преобразования (Daubechies et al. 2011), преимущество которого состоит в высоком качестве определения мгновенных частот в зашумленных экспериментальных данных, к которым относится биоэлектрическая активность мозга, регистрируемая с поверхности головы в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Этот метод применим для оценки динамики взаимосвязи дыхательного и сердечного ритмов (Wu et al. 2014; 2016), для анализа различий

в ответах мозга в виде паттернов электроэнцефалограмм на ритмическую фотостимуляцию при наличии и отсутствии умеренных когнитивных нарушений (Dick, Glazov 2021; Dik, Glazov 2021).

При этом отмечается важность изучения сверхмедленных компонентов биоэлектрической активности мозга, связанных с регуляцией ритмов дыхания и сердца (Кныазев 2012).

Целью данной работы является оценка связи сверхмедленных частот электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма при различной степени сосудистой патологии.

Методы

Одновременно зарегистрированные записи ЭЭГ и ЭКГ для трех групп испытуемых с последующим удалением артефактов предоставлены Санкт-Петербургской неврологической клиникой Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН.

Десять записей соответствовали контрольной группе здоровых лиц женского пола, 8 и 7 записей соответствовали группе лиц с вегето-сосудистой дистонией (группа А) и с вертебрально-базилярной недостаточностью (группа Б) тоже женского пола.

Зарегистрированные записи включали состояние покоя и состояние, связанное с гипервентиляционной нагрузкой. Частота дискретизации была равна 512 Гц. Для анализа сверхмедленных компонентов ЭЭГ были использованы наименее зашумленные в затылочных отведениях.

Для исследования динамики сердечного ритма сначала были вычислены последовательности временных интервалов между R пиками QRS комплексов ЭКГ. Эти последовательности были реализованы в результате вейвлетной реконструкции паттернов ЭКГ с помощью вейвлета sum4 , по форме напоминающего QRS комплекс.

Примеры коротких сегментов экспериментальных данных ЭЭГ и ЭКГ для пациентки из группы А представлены на рисунке 1 а, б. Рисунок 1 с иллюстрирует результат вейвлетной реконструкции паттерна ЭКГ (черная кривая соответствует исходным паттернам ЭКГ, а голубая кривая — восстановленным после вейвлетного разложения паттернам).

На рисунке 2 а показаны последовательные максимумы (R пики) в паттернах ЭКГ, а на рисунке 2 б изображена вычисленная эквидистантная последовательность последовательных временных интервалов RR_i и RR_{i+1} между

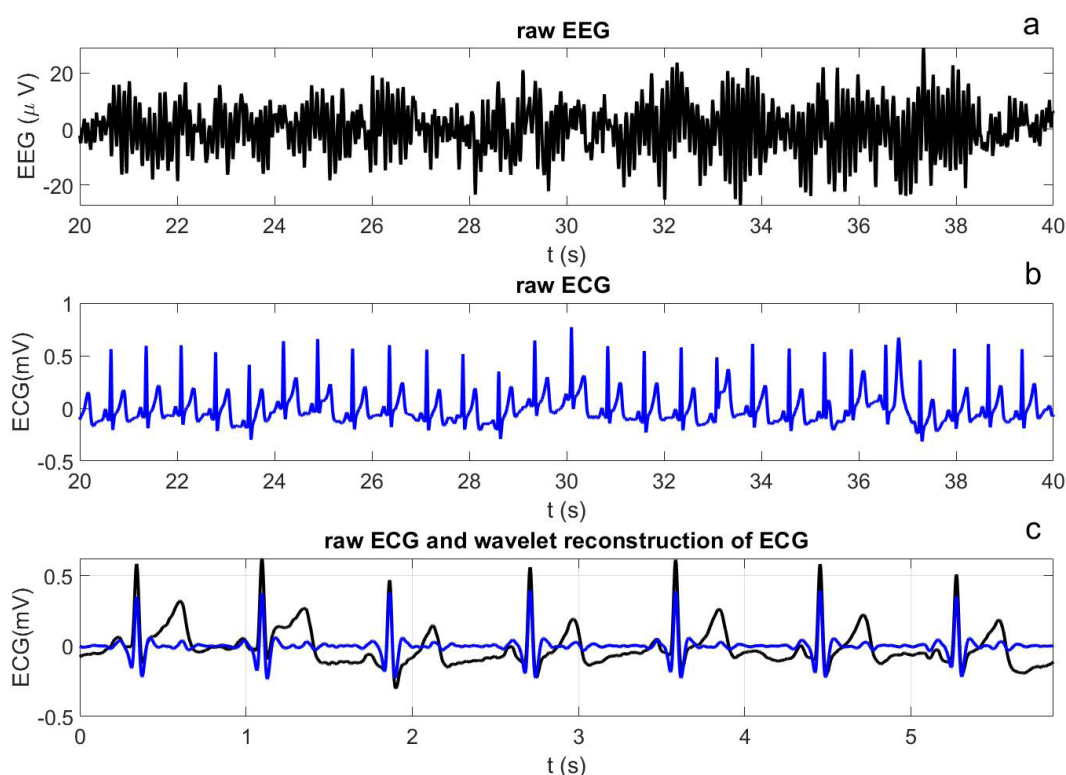


Рис. 1. Примеры зарегистрированных сегментов ЭЭГ и ЭКГ для пациента группы А (а, б) и результата вейвлетной реконструкции паттерна ЭКГ (с)

Fig. 1. Representative EEG and ECG recordings from a Group A patient (a, b) and the wavelet-reconstructed ECG signal (c)

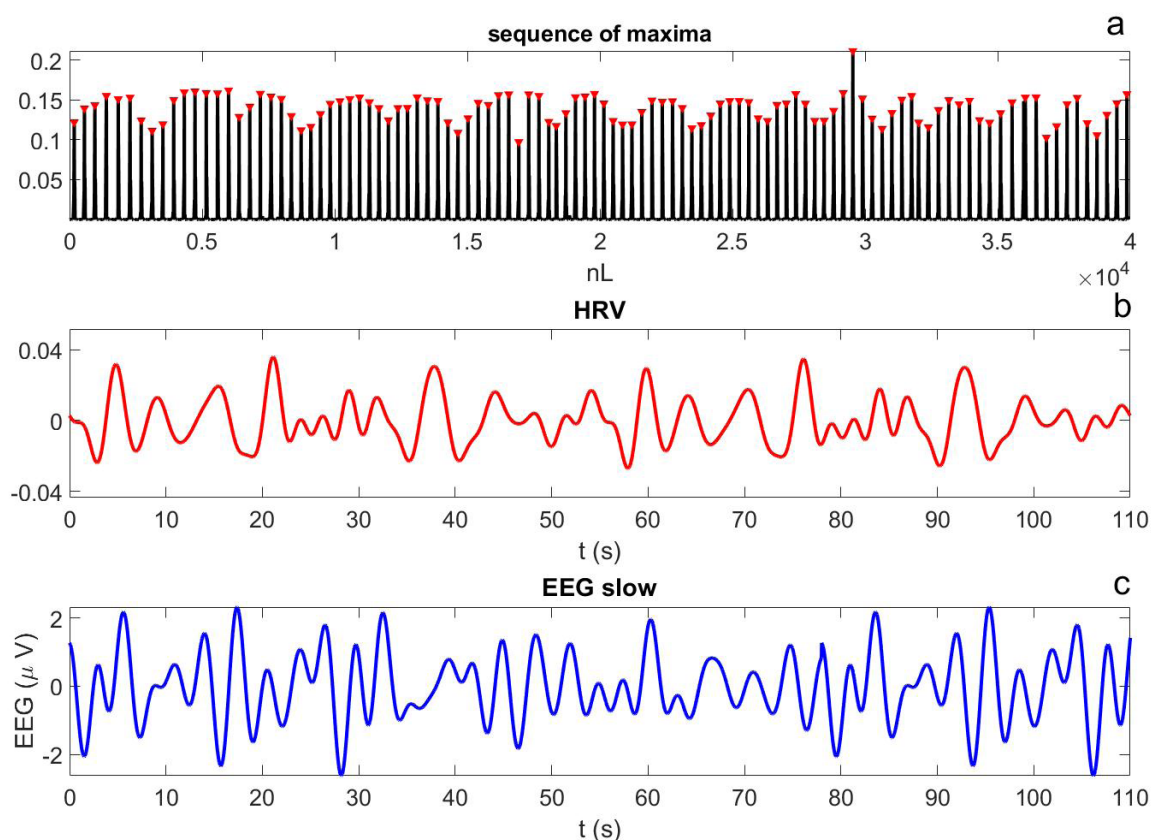


Рис. 2. Примеры последовательных R максимумов в паттернах ЭКГ (а), кривая вариальности сердечного ритма (HRV) (b), сверхмедленные колебания ЭЭГ (c)

Fig. 2. Examples of successive R maxima in ECG patterns (a), heart rate variability (HRV) curve (b), ultraslow EEG oscillations (c)

максимумами после удаления нелинейного тренда, то есть кривая вариальности сердечного ритма (HRV). Для получения сверхмедленных частот ЭЭГ проведена полосовая фильтрация в диапазоне [0,05–0,5] Гц. Пример сверхмедленных колебаний ЭЭГ представлен на рисунке 2 с.

Матрица $|W(f, t)|^2$ описывает локальный вейвлетный спектр, который характеризует распределение энергии анализируемого сигнала $y(t)$ по частотам f ,

$$W(f, t) = f \int_{t_1}^{t_2} y(t) \overline{\psi(f(t-b))} dt,$$

где b — временной сдвиг, $\overline{\psi(f(t-b))}$ — вейвлетная функция (Daubechies 1992).

$$E_{sw}(f) = f \int_{t_1}^{t_2} |T(f, t)|^2 dt$$

задает глобальный вейвлетный спектр, соответствующий усредненному распределению энергии по частотам, где

$$T(f, t) = \frac{1}{\Delta\omega} \sum_{f_k} W(f_k, t) f^{3/2} \Delta f_k$$

представляет собой матрицу, полученную после синхросжатого вейвлетного преобразования со следующими параметрами:

$$\Delta f_k = f_k - f_{k-1}, \Delta\omega = \omega_l - \omega_{l-1}, \omega_l = (l/n)F_s, \\ l = 1, \dots, n,$$

где n — число частот, используемых при построении вейвлетного спектра, F_s — частота дискретизации сигнала (Daubechies et al. 2011).

На основании вычисленного гребня $\omega_r(b) = \arg \max |T(\omega_l, b)|$ вычисляется мгновенная частота

$$f(b) = \omega_r(b) / 2\pi.$$

После нахождения мгновенных частот для двух анализируемых сигналов вычисляется соотношение мгновенных частот $f_X(b) / f_Y(b)$.

Для определения времени (Δt_{cor}) возникновения частотной синхронизации между ЭЭГ и HRV будем использовать интервал времени, в течение которого возможно возникновение соотношения между частотами в виде $0,95 \leq f_{\text{EEG}}/f_{\text{HRV}} \leq 1,05$.

Для сравнения средних времен возникновения частотной синхронизации, полученных для трех групп данных, применялся статистический однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 3 представлены локальные (рис. 3 а, б) и глобальные (рис. 3 с, d) вейвлетные спектры для сверхмедленных колебаний ЭЭГ (рис. 3 а, с) и вариабельности сердечного ритма HRV (рис. 3 б, d) для пациентки из группы А в состоянии покоя.

Локальные вейвлетные спектры, определяющие мгновенные распределения энергии сигналов ЭЭГ (рис. 3 а) и HRV (рис. 3 б) по частотам содержат практически несовпадающие полосы частот. Максимумы глобальных вейвлетных

спектров $E_{\text{SW}}(f)$ ЭЭГ (рис. 3 с) и HRV (рис. 3 d) соответствуют частотам 0,35 Гц и 0,18 Гц. Соотношение мгновенных частот в данном примере не удовлетворяет условию $0,95 \leq f_{\text{EEG}}/f_{\text{HRV}} \leq 1,05$ (рис. 3 е).

В отличие от этого, для данных, представленных на рисунке 4, возникает частотная синхронизация между сверхмедленным компонентом ЭЭГ и вариабельностью сердечного ритма HRV для пациентки из группы А в состоянии форсированного дыхания.

Локальные (рис. 4 а, б) и глобальные (рис. 4 с, d) вейвлетные спектры демонстрируют наличие частот вблизи 0,3 Гц. Мгновенные частоты приближаются друг к другу через 48 секунд после начала форсированного дыхания, после чего устанавливается частотная синхронизация ($\Delta t_{\text{cor}} = 48$ с) (рис. 4 е).

Рисунок 5 показывает различия во времени Δt_{cor} возникновения частотной синхронизации между ЭЭГ и HRV в состоянии форсированного дыхания для здорового человека (рис. 5 а, б) и для пациентки с сосудистой патологией

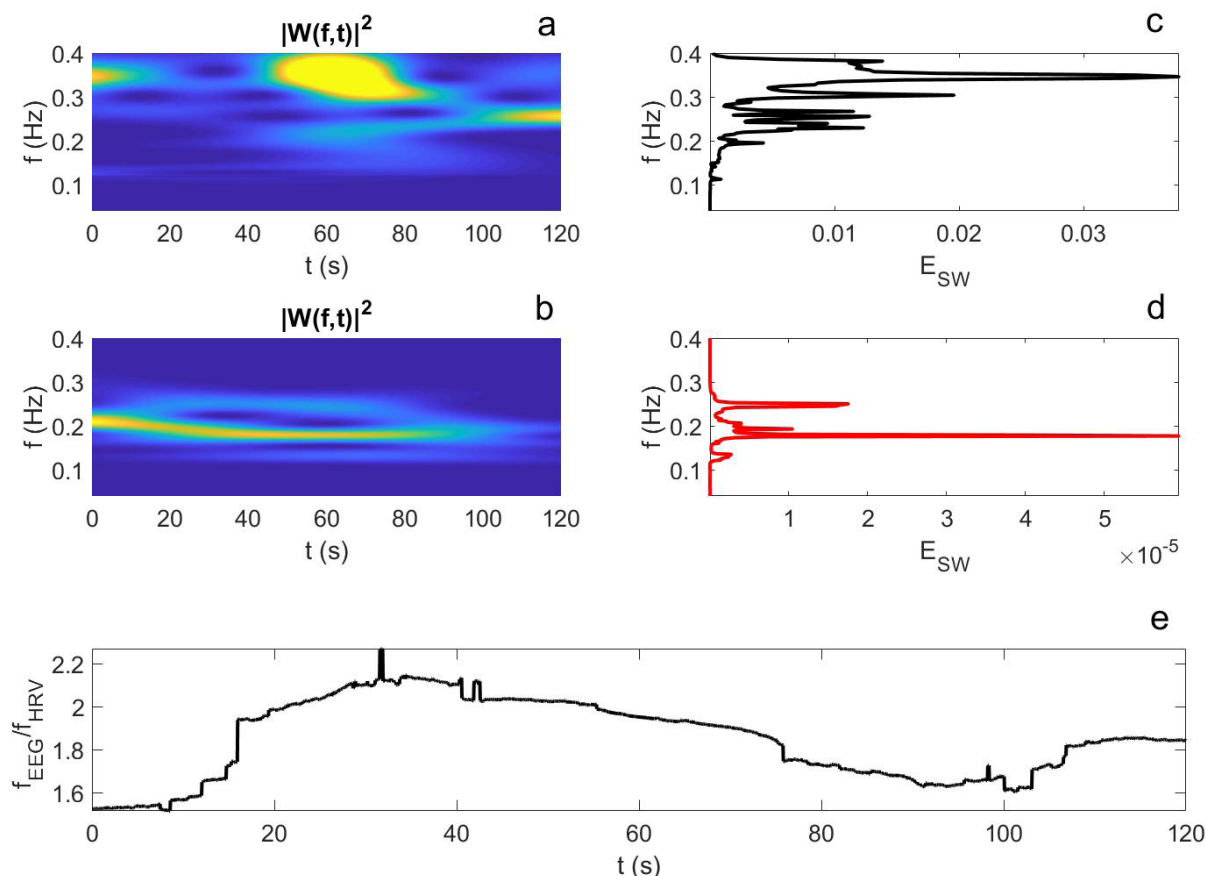


Рис. 3. Локальные (а, б) и глобальные (с, d) вейвлетные спектры для ЭЭГ (а, с) и HRV (б, d) для пациентки из группы А в состоянии покоя. Отношение мгновенных частот анализируемых сигналов (е)

Fig. 3. The local (a, b) and global (c, d) wavelet spectra for EEG (a, c) and HRV (b, d) for a Group A patient at rest. Instantaneous frequency ratio between EEG and HRV oscillations (e)

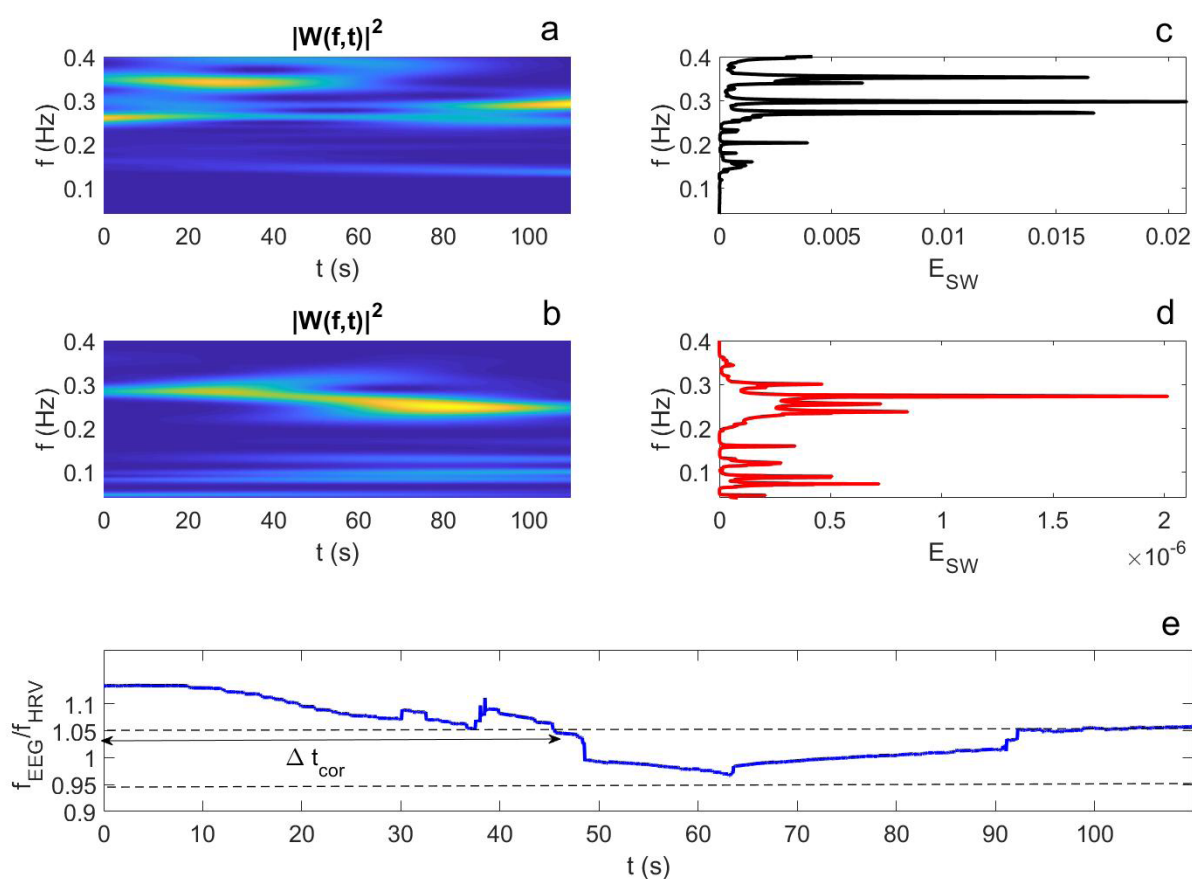


Рис. 4. Локальные (a, b) и глобальные (c, d) вейвлетные спектры для ЭЭГ (a, c) и HRV (b, d) для пациентки из группы А в состоянии форсированного дыхания. Отношение мгновенных частот анализируемых сигналов (e)

Fig. 4. The local (a, b) and global (c, d) wavelet spectra of EEG (a, c) and HRV (b, d) for a Group A patient during forced breathing. Instantaneous frequency ratio between EEG and HRV oscillations (e)

из группы А (рис. 5 с, d). Для здорового человека характерно то, что отношение мгновенных частот, удовлетворяющее условию $0,95 \leq f_{EEG}/f_{HRV} \leq 1,05$, происходит спустя 72 секунды после начала гипервентиляции (рис. 5 а). В то же время для пациентки с сосудистой патологией из группы А время Δt_{cor} возникновения частотной синхронизации между анализируемыми сигналами уменьшается ($\Delta t_{cor} = 51$ с) (рис. 5 с, d).

Рисунок 6 демонстрирует статистически значимые различия в усредненных значениях времен возникновения частотной синхронизации для трех групп данных.

Статистика по F-критерию Фишера $F = 35,2$, превышает критическое значение $F_{crit} = F_{2,18} = 3,5$. Значения 2 и 18 соответствуют числу $k = 3$ тестируемых групп, числу 7 усредняемых значений в каждой группе и общему числу наблюдений $N = 7 \cdot 3 = 21$, поэтому $k - 1 = 2$, $N - k = 18$. Это свидетельствует о статистически достоверных различиях между временами возникновения корреляции Δt_{cor} для трех тестируемых групп.

Среднее время возникновения частотной синхронизации оказалось максимальным для контрольной группы здоровых лиц ($\Delta t_{cor} = 73 \pm 7$ с), и минимальным ($\Delta t_{cor} = 32 \pm 5$ с) для группы Б с вертебрально-базиллярной недостаточностью. Для группы А с вегето-сосудистой дистонией среднее время возникновения частотной синхронизации составляет промежуточный вариант ($\Delta t_{cor} = 53 \pm 6$ с).

Таким образом, полученные результаты изучения связи сверхмедленных частот электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма показывают, что уменьшение среднего времени возникновения частотной синхронизации в состоянии форсированного дыхания зависит от степени сосудистой патологии. В случае более выраженной патологии наблюдается более быстрое возникновение синхронизации между анализируемыми частотами ЭЭГ и сердечного ритма. Это в некоторой степени согласуется с результатами работ, подтверждающих гипотезу о сложном динамическом

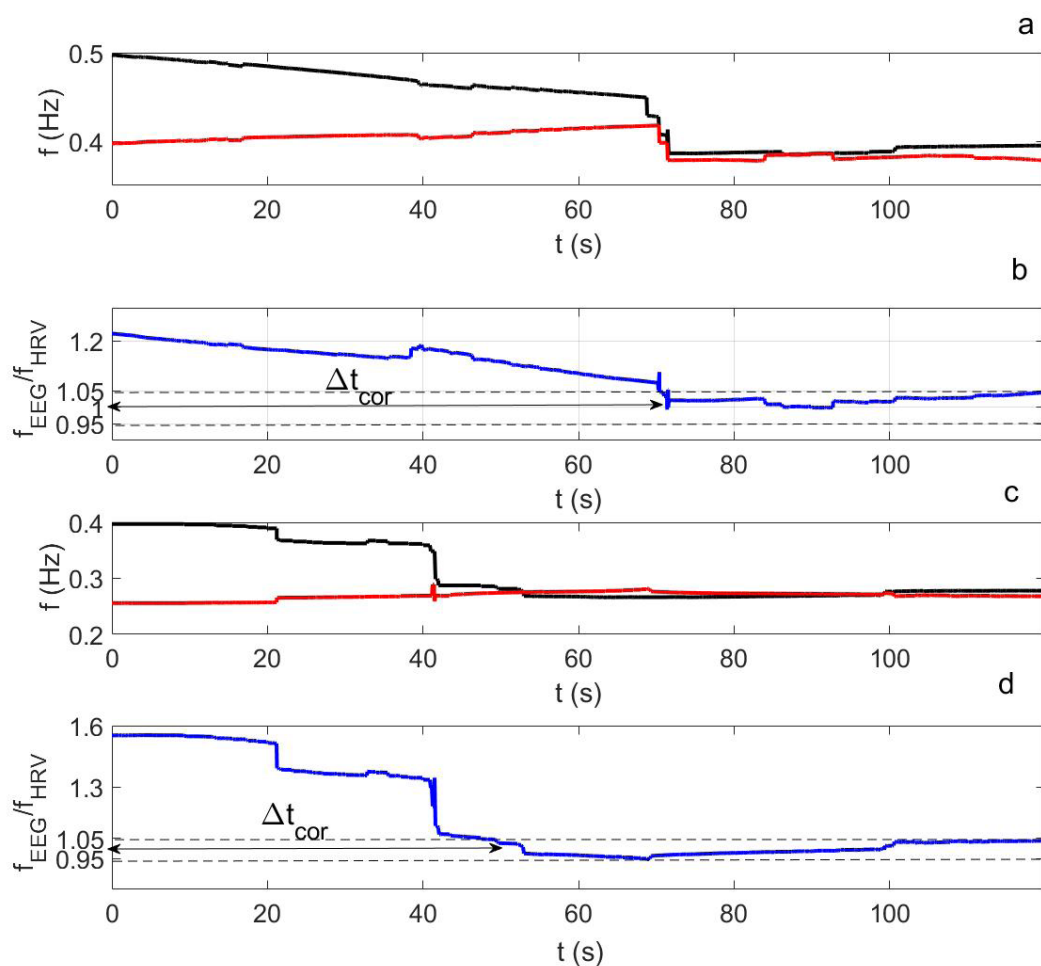


Рис. 5. Выделенные частоты сверхмедленных колебаний ЭЭГ и HRV (a, c) и отношения мгновенных частот (b, d) в состоянии форсированного дыхания для здоровой испытуемой (a, b) и для пациентки из группы А (c, d)

Fig. 5. Selected frequencies of EEG and HRV infraslow oscillations (a, c) and instantaneous frequency ratios (b, d) during forced breathing for a healthy subject (a, b) and a Group A patient (c, d)

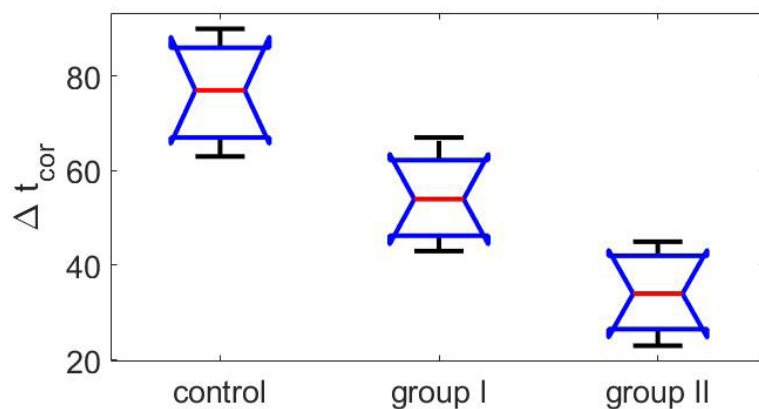


Рис. 6. Различия в усредненных временах возникновения частотной синхронизации между ЭЭГ и HRV

Fig. 6. Differences in averaged times of frequency synchronization occurrence between EEG and HRV

взаимодействии variability сердечного ритма и сверхмедленными ритмами электрической активности головного мозга (Dick, Glazov 2023; Knyazev 2012).

Заключение

Применение высокоэффективного метода синхросжатого вейвлет-преобразования для оценки отношения мгновенных частот зашумленных экспериментальных данных электрической активности мозга и variability сердечного ритма продемонстрировало получение статистически значимых различий во времени возникновения синхронизации между анализируемыми мгновенными частотами для здоровых лиц и пациентов с сосудистой патологией.

Для данных из группы с большей степенью сосудистой патологии, связанной с вертебрально-базилярной недостаточностью, среднее время возникновения частотной синхронизации между сверхмедленными компонентами ЭЭГ и variability сердечного ритма оказалось наименьшим, по сравнению с данными для группы с меньшей степенью патологии, ассоциированной с вегето-сосудистой дистонией.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Регистрация электроэнцефаллограмм соответствовала этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ. Исследование одобрено Комитетом по этике Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН (протокол от 18 апреля 2018 г.).

Ethics Approval

The electroencephalographic recordings were conducted in full compliance with the ethical standards and regulatory requirements of the Russian Federation. The study protocol received formal approval from the Institutional Ethics Committee of the N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences (Protocol dated 18 April 2018).

References

- Daubechies, I. (1992) *Ten lectures on wavelets*. Philadelphia: SIAM Publ., 357 p. (CMBS-NSF Regional conference series in applied mathematics. No. 61). <https://doi.org/10.1137/1.9781611970104> (In English)
- Daubechies, I., Lu, J., Wu, H.-T. (2011) Synchrosqueezed wavelet transforms: An empirical mode decomposition-like tool. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, vol. 30, no. 2, pp. 243–261. <https://doi.org/10.1016/j.acha.2010.08.002> (In English)
- Dick, O. E., Glazov, A. L. (2021) Estimation of the synchronization between intermittent photic stimulation and brain response in hypertension disease by the recurrence and synchrosqueezed wavelet transform. *Neurocomputing*, vol. 455, pp. 163–177. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2021.05.038> (In English)
- Dick, O. E., Glazov, A. L. (2023) Revealing the coupling directionality and synchronization between time series from physiological data by analysis of joint recurrences. *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 173, article 113768. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113768> (In English)
- Dick, O. E., Lyubashina, O. A. (2024) Comparative pairwise analysis of the relationships between physiological rhythms using synchrosqueezed wavelet transform, phase dynamics modelling and recurrence. *Nonlinear Dynamics*, vol. 112, no. 22, pp. 19825–19848. <https://doi.org/10.1007/s11071-024-10089-w> (In English)
- Dick, T. E., Hsieh, Y.-H., Dhingra, R. R. et al. (2014) Cardiorespiratory coupling: Common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. *Progress in Brain Research*, vol. 209, pp. 191–205. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63274-6.00010-2> (In English)
- Dik, O. E., Glazov, A. L. (2021) Parametry fazovoj sinkhronizatsii v elektroentsefalograficheskikh patternakh kak markery kognitivnykh narushenij [Parameters of phase synchronization in electroencephalographic patterns as markers of cognitive impairment]. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki — Technical Physics*, vol. 66, no. 4, pp. 560–570. <https://doi.org/10.1134/S1063784221040058> (In English)
- Iadecola, C., Gottesman, R. F. (2019) Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension: Epidemiology, pathobiology, and treatment. *Circulation Research*, vol. 124, no. 7, pp. 1025–1044. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313260> (In English)

- Hestad, K., Engedal, K., Schirmer, H., Strand, B. H. (2020) The effect of blood pressure on cognitive performance. An 8-year follow-up of the Tromsø study, comprising people aged 45–74 years. *Frontiers in Psychology*, vol. 11, article 607. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00607> (In English)
- Knyazev, G. G. (2012) EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 36, no. 1, pp. 677–695. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002> (In English)
- Limberg, J. K., Morgan, B. J., Schrage, W. G., Dempsey, J. A. (2013) Respiratory influences on muscle sympathetic nerve activity and vascular conductance in the steady state. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, no. 12, pp. H1615–H1623. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00112.2013> (In English)
- Mills, K. T. (2016) Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*, vol. 134, no. 6, pp. 441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912> (In English)
- Pikovsky, A. S., Rosenblum, M. G., Kurths, J. (2011) *Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge: Cambridge University Press, 411 p. (In English)
- Tadic, M., Cuspidi, C., Hering, D. (2016) Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: Blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 16, no. 1, article 208. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0386-0> (In English)
- Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S. et al. (2021) Hypertension-induced cognitive impairment: From pathophysiology to public health. *Nature Reviews Nephrology*, vol. 17, no. 10, pp. 639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6> (In English)
- Walker, K. A., Sharrett, A. R., Wu, A. et al. (2019) Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *Journal of the American Medical Association*, vol. 322, no. 6, pp. 535–545. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10575> (In English)
- Wu, H.-T., Chan, Y.-H., Lin, Y.-T. et al. (2014) Using synchrosqueezing transform to discover breathing dynamics from ECG signals. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, vol. 36, no. 2, pp. 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.acha.2013.07.003> (In English)
- Wu, H.-T., Lewis, G. F., Davila, M. I. et al. (2016) Optimizing estimates of instantaneous heart rate from pulse wave signals with the synchrosqueezing transform. *Methods of Information in Medicine*, vol. 55, no. 5, pp. 463–472. <https://doi.org/10.3414/ME16-01-0026> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.65 + 612.66 + 615.214

EDN TXUSGS

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84>

Неонатальная боль изменяет влияние антидепрессанта на интегративную функцию мозга у крыс

И. П. Буткевич^{✉1}, В. А. Михайленко¹, Е. А. Вершинина¹

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

Сведения об авторах

Ирина Павловна Буткевич, SPIN-код: [9248-2288](#), Scopus AuthorID: [7004037979](#), ORCID: [0000-0002-1201-9185](#), e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Виктор Анатольевич Михайленко, SPIN-код: [9111-0369](#), Scopus AuthorID: [57215986246](#), ORCID: [0000-0003-4221-7702](#), e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Елена Андреевна Вершинина, SPIN-код: [1082-8759](#), Scopus AuthorID: [6701609543](#), ORCID: [0000-0002-8873-4409](#), e-mail: ver_elen@mail.ru

Для цитирования: Буткевич, И. П., Михайленко, В. А., Вершинина, Е. А. (2025) Неонатальная боль изменяет влияние антидепрессанта на интегративную функцию мозга у крыс. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 75–84. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84> EDN TXUSGS

Получена 20 января 2025; прошла рецензирование 3 февраля 2025; принята 9 февраля 2025.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Права: © И. П. Буткевич, В. А. Михайленко, Е. А. Вершинина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Исследовали эффект неонатальной воспалительной боли на влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина, вводимого в подростковый период развития, на интегративную функцию мозга в раннем взрослом периоде крысы. Возрастные периоды у человека, соответствующие данным периодам у крысы, в клинической практике связывают с первым и вторым пиком отклонений в нейropsychологическом развитии. Ранее мы обнаружили, что неонатальная боль вызывала дефицит пространственной памяти у подростков самцов крыс в водном лабиринте Морриса. Мы предположили, что опасный второй пик отклонений может быть ослаблен флуоксетином, но влияние неонатальной воспалительной боли на флуоксетин ранее не было изучено. Обнаружено, что у контрольных крыс обоего пола флуоксетин не изменил способность к пространственному обучению, что подтвердило снижение латентного периода достижения платформы с первого по пятый день тренировки, а также пространственную память первого дня и долговременную память. Флуоксетин позволил обнаружить следующие важные результаты у крыс, подвергнутых неонатальной боли: антиноцицептивный эффект флуоксетина при тестировании пространственной памяти первого дня, ухудшенной у самок крыс неонатальной воспалительной болью, более низкий показатель долговременной памяти у самок по сравнению с самцами и по сравнению с памятью первого дня у самок крыс, кроме того, менее продолжительное хранение памяти и более низкую реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреноренальной системы (ГГАС) у самок по сравнению с самцами. У самцов крыс не было выявлено различий между всеми исследованными группами при тестировании обоих типов пространственной памяти. Таким образом, неонатальная воспалительная боль у самок крыс изменяет влияние флуоксетина на интегративную функцию мозга и реактивность ГГАС в раннем взрослом возрасте.

Ключевые слова: неонатальная воспалительная боль, флуоксетин, подростковый и ранний взрослый периоды развития, пространственное обучение и память, кортикостерон

Neonatal pain alters the effect of antidepressant on integrative brain function in rats

I. P. Butkevich ^{✉1}, V. A. Mikhailenko ¹, E. A. Vershinina ¹

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

Authors

Irina P. Butkevich, SPIN: 9248-2288, Scopus AuthorID: 7004037979, ORCID: 0000-0002-1201-9185, e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Viktor A. Mikhailenko, SPIN: 9111-0369, Scopus AuthorID: 57215986246, ORCID: 0000-0003-4221-7702, e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Elena A. Vershinina, SPIN: 1082-8759, Scopus AuthorID: 6701609543, ORCID: 0000-0002-8873-4409, e-mail: ver_elen@mail.ru

For citation: Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A. (2025) Neonatal pain alters the effect of antidepressant on integrative brain function in rats. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 75–84. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84> EDN TXUSGS

Received 20 January 2025; reviewed 3 February 2025; accepted 9 February 2025.

Funding: This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411787-0-3.1.8).

Copyright: © I. P. Butkevich, V. A. Mikhailenko, E. A. Vershinina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The influence of neonatal inflammatory pain on the effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine — administered during adolescence — was investigated in relation to integrative brain function in early adulthood in rats. These developmental periods in rats correspond to the first and second peaks of neuropsychological developmental deviations observed in humans. We previously demonstrated that neonatal pain induces spatial memory deficits in adolescent male rats in the Morris water maze. Here, we hypothesized that fluoxetine might attenuate the adverse effects associated with the second peak of developmental deviations. In control rats of both sexes, fluoxetine had no effect on spatial learning, as indicated by a decrease in escape latency from day one to day five of training, as well as on first-day spatial memory and long-term memory. However, in rats exposed to neonatal pain, fluoxetine exerted notable sex-specific effects: it produced an antinociceptive effect in females when testing first-day spatial memory impaired by neonatal inflammatory pain. Additionally, females exhibited poorer long-term memory compared to males and relative to their own first-day memory performance, along with shorter memory retention and reduced hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis reactivity. In contrast, male rats showed no differences between groups in either type of spatial memory. These findings suggest that neonatal inflammatory pain selectively modifies fluoxetine's effects on integrative brain function and HPA axis reactivity in female rats during early adulthood.

Keywords: neonatal inflammatory pain, fluoxetine, adolescent development, early adulthood, spatial learning and memory, corticosterone

Введение

Болевые стрессорные воздействия в неонатальный период развития, сопровождающие младенцев, особенно рожденных раньше срока (Grunau 2020), связаны с риском возникновения нарушений в гипоталамо-гипофизарно-адреноталассической системе (ГТАКС) и адаптивном поведении, которые проявляются в дальнейшем развитии по-разному в зависимости от возраста и пола, о чем свидетельствуют данные как педиатрической практики (Christensen et al. 2025), так и лабораторных исследований (Fitzgerald 2024; Salberg et al. 2021). Ключевыми участниками адаптивного поведения являются ГТАКС, когнитивная и болевая системы, регуляция которых осуществляется морфо-функционально

связанными гипоталамусом, гиппокампом и ядрами шва. Высокое содержание в них глюкокортикоидных и серотониновых рецепторов типа 1A (5-HT_{1A}) определяет повышенную чувствительность данных мозговых структур к стрессорным воздействиям (Limón-Morales et al. 2023), особенно в неонатальном возрасте. Показано, что неонатальная ноцицептивная стимуляция приводит к снижению уровня рецептора 5-HT_{1A} в гиппокампе у взрослых самок крыс (Malheiros et al. 2024). Гиппокамп является ведущей структурой формирования и регуляции памяти, навигационной и когнитивной способностей (Eichenbaum 2017; Lisman et al. 2017).

Неонатальный период — это время интенсивных морфогенетических процессов в головном мозге, которые определяют не только

высокую уязвимость мозга к болевым воздействиям, но и повышенный уровень пластичности нейронов. Недостаточность последней приводит к отклонениям в интегративной функции мозга (Ismail et al. 2017). Ранее нами было обнаружено нарушение пространственной памяти в подростковый период развития у самок крыс, которые в первые три дня после рождения были подвергнуты воспалительному болевому воздействию (Butkevich et al. 2021). Критический подростковый период развития, который у крысы (22–50-й дни жизни) соответствует подростковому периоду человека (от 10–13 до 15–18 лет в зависимости от пола) (Sengupta 2013), характеризуется реорганизацией ГТАКС, гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС), нисходящей моноаминергической болевой системы и повышенной нейропластичностью (Spear 2000). Подростковый период, по данным детских психологов и психиатров, связывают с первым пиком поведенческих отклонений, вызванных нарушением нейропсихологического развития, с возможными суицидными поступками (Allott et al. 2016). Второй пик аналогичных отклонений приходится на ранний взрослый возраст у человека (17–19 лет) (Rohde et al. 2013), соответствующий 54–63-дневному возрасту крысы (Sengupta 2013).

Наш опыт в использовании селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина (Butkevich, Mikhailenko 2018; Mikhailenko et al. 2023) позволяет сделать предположение о возможности применения флуоксетина в подростковый период развития у крыс, испытавших неонатальный болевой стресс, с целью коррекции поведения в раннем взрослом возрасте. Флуоксетин повышает содержание 5-НТ в синаптической щели и межклеточном пространстве головного мозга, вызывает антидепрессантный и возможно антиноцицептивный эффекты (Hamdy et al. 2018), стимулирует нейрогенез в гиппокампе (Mendez-David et al. 2023), усиливающий нейрональную пластичность, которая лежит в основе памяти (Liu et al. 2025), обладает нейротрофическим действием (Duque et al. 2022). Однако единое представление о механизмах действия флуоксетина отсутствует, как и объективное мнение о безопасном его использовании в подростковом возрасте. Противоречивость имеющихся данных о последствиях применения флуоксетина (Hamdy et al. 2018), ограниченность исследований на особях женского пола в разные возрастные периоды стимулируют дальнейшие исследования, которые способствуют пониманию механизмов действия ингибиторов обратного захвата серотонина. Предшествующий флуоксетину болевой стресс может изменить воздействие

препарата на поведение. В литературе мы не нашли данных о влиянии неонатальной воспалительной боли на действие флуоксетина в исследуемые в настоящей работе возрастные периоды развития, важные в нейрофизиологическом и социальном аспектах.

Цель работы состояла в оценке влияния флуоксетина, постоянно вводимого в подростковый период, на способность к пространственному обучению, память и реактивность ГТАКС в раннем взрослом возрасте у крыс и изменения влияния флуоксетина в результате воздействия неонатальной воспалительной боли.

Материалы и методы

Исследование проведено на потомстве самцов и самок крыс линии Вистар, полученных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем», в соответствии с международными принципами биомедицинских исследований с использованием животных (CIOMS, Женева, 1985) и положениями Института физиологии им. И. П. Павлова РАН о работе с животными, используемыми в научных целях (протокол № 02/09 от 9 февраля 2022 г.).

Все крысы находились в стандартных условиях (свет 08:00–20:00, 22–23°C, свободный доступ к воде и стандартизированной пище). Беременность определяли на следующий день после подсадки по мазку из влагалища. День рождения потомства (постнатальный день) принимали за нулевой день (П0). На второй день после рождения у каждой самки оставляли не более восьми крысят. В каждом помете двум подопытным разнополым крысятам ежедневно с П1 по П3 одноразово вводили формалин (2,5% раствор, 0,5 мкл, подкожно) в подошву задней конечности, а двум другим контрольным разнополым крысятам — физиологический раствор (ФР).

В подростковый период развития (П25–П39) производили ежедневное одноразовое введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина (10 мг/кг, внутривентриально, 0,5 мл) или ФР в том же объеме подопытным (формалин+флуоксетин, самцы $n = 9$, самки $n = 8$; формалин+ФР, самцы $n = 14$, самки $n = 8$) и контрольным (контроль+флуоксетин, самцы $n = 14$, самки $n = 12$; контроль+ФР, самцы $n = 9$, самки $n = 8$) крысам. Дозу флуоксетина (Sigma-Aldrich, США) использовали в соответствии с нашими и литературными данными (Kryst et al. 2022; Mikhailenko et al. 2023). До 30-дневного возраста каждый помет находился с матерью, затем крысят отлучали от матери, разнополых рассаживали в разные клетки.

Тестирование способности к пространственному обучению (Vorhees, Williams 2024) начинали у крыс в раннем взрослом возрасте (с П54) (второй пик проявления нейropsychологических синдромов). В работе придерживались международной классификации возрастных периодов крысы (Spear 2000). У крысы, помещенной в целевой (один из четырех) квадрант бассейна (диаметр 120 см, высота 72 см, температура воды 22–24°C), в котором постоянно находилась платформа, ежедневно в течение четырех дней регистрировали время (с) достижения платформы (латентный период, ЛП) в каждой из четырех попыток в двух пробах (перерыв между пробами четыре минуты). Для поиска платформы крысе предоставлялось 60 с. На платформе крыса находилась 20 с для ориентации в пространстве, затем 15 с — для отдыха в сухой клетке. На пятый день обучения после первой пробы вынимали крысу и платформу из бассейна. У животного, снова помещенного в бассейн, регистрировали время (с) пребывания в целевом квадранте, которое характеризует память первого дня. После отдыха в домашней клетке в течение 96 ч у крысы регистрировали долговременную память в тех же условиях, что и память первого дня. Регистрацию траектории движения крысы, ЛП, время пребывания в целевом квадранте (с) осуществляли с помощью вебкамеры и компьютерной программы в течение 60 с.

После тестирования долговременной пространственной памяти крыс подвергали принудительному плаванию, через 30 мин после которого декапитацией собирали образцы крови для определения содержания кортикостерона в плаз-

ме крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов (“Хема-Medica Co” Cat №: K210R; Россия) с помощью спектрофотометрической пластины (Spectrostar NANO, BMG Labtech, Германия). Взятие мазка из влагалища самок показало, что основная часть самок находилась в стадии диэструса.

Статистическому анализу предшествовала проверка данных на отклонения от нормального распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. Применяли разные модели дисперсионного анализа, как смешанного Mixed ANOVA, так и дисперсионного анализа для независимых переменных rmANOVA; использовали программный комплекс SPSS Inc v. 26 с последующими множественными сравнениями с поправками по Бонферрони. Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты исследования

Исследование способности пространственного обучения у крыс раннего взрослого возраста показало, что подопытные крысы сохранили способность к пространственному обучению, свойственную контрольным крысам: ЛП достижения платформы снижался в течение пяти дней исследования. Дисперсионный анализ обнаружил значимое влияние воздействующих факторов (инъекции формалина, введение флуоксетина) проявилось только в первый тренировочный день, первой попытке, первой пробе у самцов. Оба фактора увеличили ЛП по сравнению с ЛП соответствующих контрольных животных ($p < 0,01$, формалин, $p < 0,05$, флуоксетин) (табл. 1).

Табл. 1. Латентный период (с) достижения платформы при тестировании способности к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса в первой попытке, первой пробе, первый тренировочный день у самцов и самок крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетину в подростковом периоде

Пол	Контроль + ФР	Формалин + ФР	Контроль + флуоксетин	Формалин + флуоксетин
Самцы	23,8 ± 5,4 [#]	54,4 ± 4,4 ^{**}	44,9 ± 4,3 [*]	52,1 ± 5,4
Самки	54,6 ± 5,8	50,0 ± 5,8	57,3 ± 4,7 [#]	46,1 ± 5,8

Примечание: * $p < 0,05$, Контроль+ФР vs Контроль+флуоксетин; ** $p < 0,01$, Контроль+ФР vs Формалин+ФР; половые различия [#] $p < 0,01$, Контроль+ФР и [#] $p < 0,05$, Контроль+флуоксетин. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка.

Table 1. Escape latency (s) during initial Morris water maze testing of spatial learning in early-adult rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine

Sex	Control + saline	Formalin + saline	Control + fluoxetine	Formalin + fluoxetine
Males	23.8 ± 5.4 [#]	54.4 ± 4.4 ^{**}	44.9 ± 4.3 [*]	52.1 ± 5.4
Females	54.6 ± 5.8	50.0 ± 5.8	57.3 ± 4.7 [#]	46.1 ± 5.8

Note: * $p < 0.05$, Control+fluoxetine vs. Control+saline; ** $p < 0.01$, Formalin+saline vs. Control+saline. Sex differences: [#] $p < 0.01$ (Control+saline), and [#] $p < 0.05$ (Control+fluoxetine). Data represent mean ± SEM.

Введение в подростковый период развития флуоксетина или ФР контрольным крысам, не подвергнутым инъекции формалина в неонатальный период развития, позволило обнаружить в раннем взрослом возрасте половые различия: самкам требовалось больше времени для достижения платформы ($p < 0,01$, с ФР, $p < 0,05$, с флуоксетином). В последующие дни трениров-

ки различий между группами крыс, а также половых различий выявлено не было.

При тестировании пространственной памяти первого дня апостериорный анализ показал, что инъекция формалина вызывала уменьшение времени пребывания в целевом квадранте у самок по сравнению с аналогичным временем у контрольных самок ($p < 0,05$) (рис. 1).

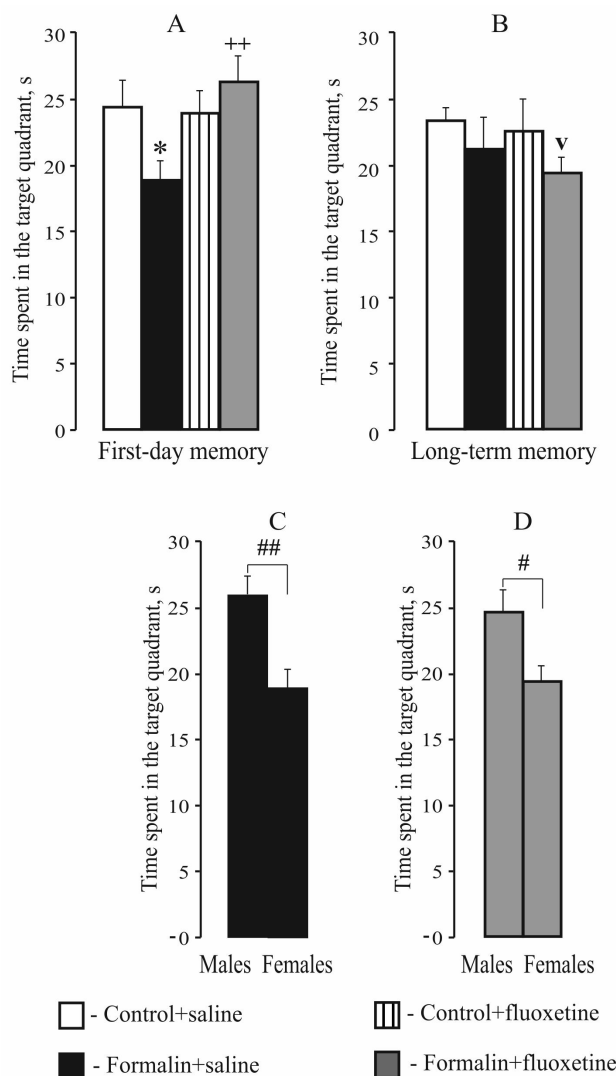


Рис. 1. Время пребывания в целевом квадранте при тестировании пространственной памяти первого дня (А) и долговременной (В) памяти в водном лабиринте Морриса у самок крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетина в подростковом периоде; половые различия в данном показателе при тестировании памяти первого дня (С) и долговременной (D) памяти. Ордината: время пребывания в целевом квадранте, с. * $p < 0,05$ Формалин+ФР vs Контроль+ФР; ++ $p < 0,01$ Формалин+флуоксетин vs Формалин+ФР; v $p < 0,05$ Формалин+флуоксетин, долговременная память vs Формалин+флуоксетин память первого дня. Половые различия: # $p < 0,05$, Формалин+флуоксетин, долговременная память; ## $p < 0,01$, Формалин+ФР, памяти первого дня. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка

Fig. 1. Time spent in the target quadrant during testing of (A) first-day spatial memory and (B) long-term memory in the Morris water maze in early-adult female rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine; sex differences in this parameter during testing of (C) first-day memory and (D) long-term memory. Ordinate: time spent in the target quadrant, s. * $p < 0.05$, Formalin+saline vs. Control+saline; ++ $p < 0.01$, Formalin+fluoxetine vs. Formalin+saline; v $p < 0.05$, Formalin+fluoxetine (long-term memory) vs. Formalin+fluoxetine (first-day memory). Sex differences: # $p < 0.05$, Formalin+fluoxetine (long-term memory); ## $p < 0.01$, Formalin+saline (first-day memory). Data represent mean $\pm$ SEM

Введение флуоксетина крысам, подвергнутым воздействию формалина, восстановило данный показатель у самок до контрольного уровня ($p < 0,01$), что привело к более высокому его значению по сравнению с показателем пространственной долговременной памяти ($p < 0,05$) (рис. 1А, В). Введение флуоксетина контрольным животным, не подвергнутым действию формалина, не изменило время пребывания в целевом квадранте при тестировании памяти как первого дня, так и долговременной памяти (рис. 1А, В). У самцов не было обнаружено влияния воздействующих факторов на оба типа пространственной памяти (табл. 2).

Половые различия были обнаружены в пространственной памяти первого дня у крыс с введением формалина ($p < 0,01$) (рис. 1С) и в долговременной памяти у крыс с введением формалина и флуоксетина ($p < 0,05$) (рис. 1D), самцы по сравнению с самками показали более продолжительное время пребывания в целевом квадранте в обоих случаях (рис. 1С, D).

При исследовании реактивности ГГКС апостериорный анализ показал различия в содержании кортикостерона в плазме крови у разнополых крыс, подвергнутых комбинации воздействующих факторов (формалин и флуоксетин), у самок обнаружен более низкий уровень кортикостерона по сравнению с самцами ($p < 0,05$) (рис. 2А), что сочеталось с более низким уровнем долговременной памяти у самок по сравнению с самцами ($p < 0,05$) (рис. 2В) (рис. 2).

Обсуждение

Полученные результаты указывают на то, что хроническое введение флуоксетина в подростковый период развития не нарушило способность к пространственному обучению, пространственную память и реактивность ГГКС в период раннего взрослого возраста у контрольных крыс обоего пола, не подвергнутых воздействию неонатальной воспалительной боли. Наши данные согласуются с теми исследованиями, в которых показано, что флуоксетин не изменяет функцию памяти у животных без вредных воздействий до введения флуоксетина, но улучшает в случае нарушений, вызванных данными воздействиями в структурах мозга (Grosu et al. 2023). Снижение способности к пространственному обучению у контрольных самцов крыс с введением флуоксетина только в самом начале первого дня тренировки соответствует данным литературы, полученным на взрослых крысах в водном лабиринте Морриса (Meadows et al. 2024). Отсутствие изменений в последующие дни тренировки может быть связано с действием флуоксетина через 5-HT_{1A} рецептор на дофаминергический рецептор 2 (D2) (Persson, Stenfors 2018). Взаимодействие 5-HT_{1A} и D2-рецепторов подтверждено и на крысах подросткового возраста (Yuan, Leslie 2024), во время которого мы вводили флуоксетин.

Улучшение пространственной памяти первого дня, вызванное флуоксетином у самок

Табл. 2. Время пребывания в целевом квадранте (с) при тестировании пространственной памяти первого дня и долговременной памяти в водном лабиринте Морриса у самцов крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетина в подростковом периоде

Время пребывания в целевом квадранте (с)	Контроль + ФР	Формалин + ФР	Контроль + флуоксетин	Формалин + флуоксетин
Память первого дня	25,9 ± 1,5	25,9 ± 1,4	22,2 ± 1,7	25,7 ± 1,6
Долговременная память	22,9 ± 2,0	22,1 ± 2,1	23,5 ± 1,5	24,7 ± 1,7

Примечание: данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка.

Table 2. Target quadrant duration in the Morris water maze during spatial memory testing in early-adult male rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine

Time spent in the target quadrant (s)	Control + saline	Formalin + saline	Control + fluoxetine	Formalin + saline
First-day memory	25.9 ± 1.5	25.9 ± 1.4	22.2 ± 1.7	25.7 ± 1.6
Long-term memory	22.9 ± 2.0	22.1 ± 2.1	23.5 ± 1.5	24.7 ± 1.7

Note: data represent mean ± SEM.

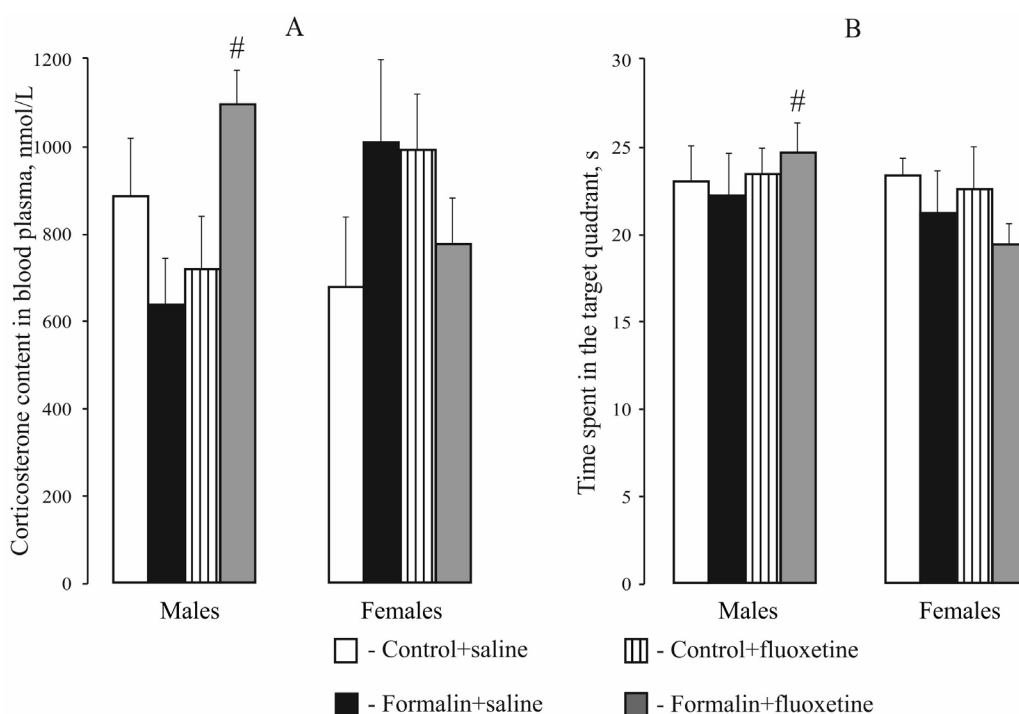


Рис. 2. Содержание кортикостерона в плазме крови в ответ на стресс (А) и время пребывания в целевом квадранте (В) при тестировании пространственной долговременной памяти в водном лабиринте Морриса у самцов и самок крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетина в подростковом периоде. Половые различия: [#] $p < 0,05$, Формалин+флуоксетин, кортикостерон; [#] $p < 0,05$, Формалин+флуоксетин, долговременная память. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка

Fig. 2. Plasma corticosterone levels in response to stress (A) and time spent in the target quadrant (B) during long-term spatial memory testing in the Morris water maze in early-adult male and female rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine. Sex differences: [#] $p < 0.05$, Formalin+fluoxetine (corticosterone); [#] $p < 0.05$, Formalin+fluoxetine (long-term memory). Data represent mean $\pm$ SEM

с инъекцией воспалительного агента формалина, но отсутствие влияния флуоксетина у контрольных крыс, не подвергнутых воспалительной боли, может указывать на антиноцицептивный эффект флуоксетина. Сообщалось, что флуоксетин не во всех случаях демонстрирует антиноцицептивный эффект; флуоксетин снижает уровень провоспалительных цитокинов, уменьшая этим воспалительный процесс (Hamdy et al. 2018), обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием (Grosu et al. 2023). Кроме того, есть данные, свидетельствующие об улучшении рабочей памяти под воздействием флуоксетина у взрослых крыс с историей стресса до введения флуоксетина, но отсутствии изменений рабочей памяти у крыс, не подвергнутых стрессорному воздействию (Grosu et al. 2023).

Возможный нейропротекторный механизм действия флуоксетина на адаптивное поведение связывают с гиппокампальным нейрогенезом (Mendez-David et al. 2023), который усиливает нейропластичность и улучшает память (Liu et al.

2025). Однако вопрос о существовании нейрогенеза в гиппокампе во взрослом мозге остается спорным. Одни авторы отрицают нейрогенез во взрослом гиппокампе человека, но не у крысы (Duque et al. 2022), другие полагают, что у человека нейрогенез в гиппокампе существует только до пубертатного периода развития. Обсуждение данного вопроса интенсивно продолжается (Alonso et al. 2024). Хроническое влияние флуоксетина на нейрогенез в гиппокампе и на антидепрессивное/анксиолитическое поведение опосредуется несколькими типами серотониновых рецепторов, среди которых важное значение принадлежит 5-HT_{1A} рецептору в зрелых зернистых клетках зубчатой извилины гиппокампа (Mendez-David et al. 2023). Проводятся исследования по разделению функций ауто- и гетеро 5-HT_{1A} рецепторов с целью объяснения фактов устойчивости к лечению флуоксетином (Vahid-Ansari et al. 2024). Вместе с тем, единое представление о механизмах действия флуоксетина не сформировано (Vahid-Ansari et al. 2024).

Обнаруженные в настоящем исследовании различия между памятью первого дня и долговременной памятью только у самок крыс с комбинацией неонатальной боли и флуоксетина могут быть вызваны воздействием флуоксетина не только на 5-HT_{1A} рецептор, но и дофамин- и глутамат-ергические рецепторы, которые вовлечены в регуляцию долговременной пространственной памяти (Alonso et al. 2024; Grosu et al. 2023). У самцов еще не адаптивные в подростковом периоде изменения к передаче сигналов 5-HT с участием 5-HT_{1A} рецептора на фоне введения флуоксетина могли усилить ответ на дофаминергическое влияние флуоксетина (Yuan, Leslie 2024) и не ослабить долговременную память по сравнению с памятью первого дня, как это произошло у самок крыс.

На эффективность флуоксетина могло повлиять и изменение активности ГТАКС, вызванное неонатальной воспалительной болью (Butkevich et al. 2021), последняя, как показано, приводит к снижению уровня рецептора 5-HT_{1A} в гиппокампе у взрослых самок крыс (Malheiros et al. 2024). Обнаруженные различия в эффективности двух разных типов памяти дают возможность предполагать разные механизмы регуляции пространственной кратковременной и долговременной памяти в структурах гиппокампальной формации у самок крыс с воздействием комбинации неонатальной боли и флуоксетина.

Обнаруженная нами более низкая реактивность ГТАКС у самок с комбинацией неонатальной боли и флуоксетина, сочетающаяся с менее длительным хранением памяти по сравнению с самцами, указывает на участие ГТАКС во взаимодействии с 5-HT_{1A} рецептором в пространственной памяти в зависимости от половой принадлежности, что требует дальнейших исследований.

В отличие от самок, отсутствие различий в эффективности двух типов памяти у самцов, а также менее длительное хранение памяти у самок по сравнению с самцами, можно связать с влиянием половых гормонов, которые начинают действовать пренатально и влияют на развивающуюся нейропластичность, а постнатально — и на пространственную навигацию и память (Lumer et al. 2024). Современный интерес к роли астроцитов, которые являются наиболее распространенным типом клеток в мозге и играют решающую роль в поддержании нейронной функции (Sanz-Gálvez et al. 2024), направлен на особенность действия астроцитов на когнитивную функцию у разнополых особей. Обнаруженное усиление долговременной памяти при

увеличении уровня астроцитарного mGluR3 в гиппокампе у самок, но не у самцов, позволили авторам прийти к заключению, что астроциты регулируют функцию гиппокампа в зависимости от пола и могут способствовать половым различиям в навигационном поведении (Meadows et al. 2024).

Полученные данные на самцах и самках крыс с неонатальной болью подчеркивают актуальность вопроса о половом диморфизме во влиянии флуоксетина на пространственное обучение, память и на участие ГТАКС в пространственной памяти. Установлена зависимость влияния флуоксетина, вводимого в подростковом периоде, на интегративную функцию мозга и реактивность ГТАКС в раннем взрослом возрасте, когда проявляется второй пик отклонений в нейропсихологическом поведении, от неонатальной воспалительной боли и пола крысы. Результаты работы важны для дальнейших исследований механизмов неврологических и когнитивных отклонений и могут быть рекомендованы врачам педиатрической практики при прогнозировании риска и протекания заболеваний когнитивной сферы и их лечения флуоксетином у молодых пациентов с учетом гендерных различий и анамнеза о перенесенном неонатальном болевом 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

Все процедуры работы с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации; протоколы опытов утверждены Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 02/09 от 9 февраля 2022 г.).

Ethics Approval

All experimental procedures were conducted in compliance with the principles of the Basel Declaration. The study protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 02/09, 9 February 2022).

Вклад авторов

а. Буткевич Ирина Павловна — идея и планирование экспериментов, сбор данных, обработка данных, обсуждение, написание и редактирование рукописи;

б. Михайленко Виктор Анатольевич — идея и планирование экспериментов, сбор данных, обработка данных, обсуждение, написание и редактирование рукописи;

в. Вершинина Елена Андреевна — обработка данных, обсуждение и редактирование рукописи.

Author Contributions

a. Irina P. Butkevich — experiment design and planning, data collection, data processing, discussion, manuscript writing and editing;

b. Viktor A. Mikhailenko — experiment design and planning, data collection, data processing, discussion, manuscript writing and editing;

c. Elena A. Vershinina — data processing, critical revision of the manuscript.

Благодарности

Выражаем благодарность старшим лаборантам-ассистентам лаборатории онтогенеза нервной системы Е. Н. Лавровой и Н. А. Улановой за помощь в проведении экспериментов, а также д-ру биол. наук Е. И. Тюльковой (лаборатория регуляции функций нейронов мозга, заведующая — профессор РАН, д-р биол. наук Е. А. Рыбникова) за проведение количественного анализа кортикостерона.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the technical assistance of E. N. Lavrova and N. A. Ulanova, senior research associates at the Laboratory of Nervous System Ontogeny. We also thank E. I. Tyulko-va, Doctor of Sciences (Biology), from the Laboratory of Brain Neuron Regulation headed by Prof. E. A. Rybnikova, Doctor of Sciences (Biology), RAS, for performing the corticosterone quantitative analysis.

References

- Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P. et al. (2016) Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: State, trait, or scar? *Brain Behavior*, vol. 6, no. 10, article e00527. <https://doi.org/10.1002/brb3.527> (In English)
- Alonso, M., Petit, A.-C., Lledo, P.-M. (2024) The impact of adult neurogenesis on affective functions: Of mice and men. *Molecular Psychiatry*, vol. 29, no. 8, pp. 2527–2542. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02504-w> (In English)
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A. (2018) Effect of fluoxetine in prenatal period on nociceptive system reactivity and psychoemotional behavior in young female rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 165, no. 2, pp. 209–212. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4131-9> (In English)
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A., Barr, G. A. (2021) The long-term effects of neonatal inflammatory pain on cognitive function and stress hormones depend on the heterogeneity of the adolescent period of development in male and female rats. *Frontiers in Behavior Neuroscience*, vol. 15, article 691578. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.691578> (In English)
- Christensen, R., Chau, V., Synnes, A. et al. (2025) Preterm sex differences in neurodevelopment and brain development from early life to 8 years of age. *The Journal of Pediatrics*, vol. 276, article 114271. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.114271> (In English)
- Duque, A., Arellano, J. I., Rakic, P. (2022) An assessment of the existence of adult neurogenesis in humans and value of its rodent models for neuropsychiatric diseases. *Molecular Psychiatry*, vol. 27, no. 1, pp. 377–382. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01314-8> (In English)
- Eichenbaum, H. (2017) The role of the hippocampus in navigation is memory. *Journal Neurophysiology*, vol. 117, no. 4, pp. 1785–1796. <https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017> (In English)
- Fitzgerald, M. (2024) On the relation of injury to pain — an infant perspective. *Pain*, vol. 165, no. 11S, pp. S33–S38. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003366> (In English)
- Grosu, Ș.-A., Chirilă, M., Rad, F. et al. (2023) The effects of four compounds that act on the dopaminergic and serotonergic systems on working memory in animal studies: A literature review. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 4, article 546. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040546> (In English)
- Grunau, R. E. (2020) Personal perspectives: Infant pain — A multidisciplinary journey. *Paediatric & Neonatal Pain*, vol. 2, no. 2, pp. 50–57. <https://doi.org/10.1002/pne2.12017> (In English)
- Hamdy, M. M., Elbadr, M. M., Barakat, A. (2018) Fluoxetine uses in nociceptive pain management: A promising adjuvant to opioid analgesics. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, vol. 32, no. 5, pp. 532–546. <https://doi.org/10.1111/fcp.12383> (In English)

- Ismail, F. Y., Fatemi, A., Johnston, M. V. (2017) Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal Paediatric Neurology*, vol. 21, no. 1, pp. 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007> (In English)
- Kryst, J., Majcher-Maślanka, I., Chocyk, A. (2022) Effects of chronic fluoxetine treatment on anxiety- and depressive-like behaviors in adolescent rodents — systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Reports*, vol. 74, no. 5, pp. 920–946. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00420-w> (In English)
- Limón-Morales, O., Morales-Quintero, K., Arteaga-Silva, M. et al. (2023) Alterations of learning and memory are accompanied by alterations in the expression of 5-HT receptors, glucocorticoid receptor and brain-derived neurotrophic factor in different brain regions of an animal model of depression generated by neonatally male treatment with clomipramine in male rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 455, article 114664. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114664> (In English)
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H. et al. (2017) Viewpoints: How the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, vol. 20, no. 11, pp. 1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661> (In English)
- Liu, Y., Ding, X., Jia, S., Gu, X. (2025) Current understanding and prospects for targeting neurogenesis in the treatment of cognitive impairment. *Neural Regeneration Research*, vol. 21, no. 1, pp. 141–155. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00802> (In English)
- Lymer, J., Bergman, H., Yang, S. et al. (2024) The effects of estrogens on spatial learning and memory in female rodents — A systematic review and meta-analysis. *Hormones and Behavior*, vol. 164, article 105598. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2024.105598> (In English)
- Malheiros, J., Amaral, C., da Silva, L. S. et al. (2024) Neonatal nociceptive stimulation results in pain sensitization, reduction of hippocampal 5-HT_{1A} receptor, and p-CREB expression in adult female rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 466, article 114975. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114975> (In English)
- Meadows, S. M., Palaguachi, F., Jang, M. W. et al. (2024) Hippocampal astrocytes induce sex-dimorphic effects on memory. *Cell Reports*, vol. 43, no. 6, article 114278. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114278> (In English)
- Mendez-David, I., David, D. J., Deloménie, C. et al. (2023) A complex relation between levels of adult hippocampal neurogenesis and expression of the immature neuron marker doublecortin. *Hippocampus*, vol. 33, no. 10, pp. 1075–1093. <https://doi.org/10.1002/hipo.23568> (In English)
- Mikhailenko, V. A., Butkevich, I. P., Vershinina, E. A. (2023) Long-term effect of moderate hypoxia and chronic administration of fluoxetine during the neonatal period on cognitive and stress-hormonal functions in adult male rats. *Bulletin Experimental Biology and Medicine*, vol. 175, no. 2, pp. 196–200. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05853-8> (In English)
- Persson, J., Stenfors, C. (2018) Superior cognitive goal maintenance in carriers of genetic markers linked to reduced striatal D2 receptor density (C957T and DRD2/ANKK1-TaqIA). *PLOS One*, vol. 13, no. 8, article e0201837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201837> (In English)
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., Klein, D. N. et al. (2013) Key characteristics of major depressive disorder occurring in childhood, adolescence, emerging adulthood, and adulthood. *Clinical Psychological Science*, vol. 1, no. 1, pp. 41–53. <https://doi.org/10.1177/2167702612457599> (In English)
- Salberg, S., Yamakawa, G. R., Griep, Y. et al. (2021) Pain in the developing brain: Early life factors alter nociception and neurobiological function in adolescent rats. *Cerebral Cortex Communications*, vol. 2, no. 2, article tgab014. <https://doi.org/10.1093/texcom/tgab014> (In English)
- Sanz-Gálvez, R., Falardeau, D., Kolta, A., Inglebert, Y. (2024) The role of astrocytes from synaptic to non-synaptic plasticity. *Frontier in Cell Neuroscience*, vol. 18, article 1477985. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1477985> (In English)
- Sengupta, P. (2013) The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, vol. 4, no. 6, pp. 624–630. PMID: 23930179 (In English)
- Spear, L. P. (2000) The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 24, no. 4, pp. 417–463. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2) (In English)
- Vahid-Ansari, F., Newman-Tancredi, A., Fuentes-Alvarenga, A. F. et al. (2024) Rapid reorganization of serotonin projections and antidepressant response to 5-HT_{1A}-biased agonist NLX-101 in fluoxetine-resistant cF1ko mice. *Neuropharmacology*, vol. 261, article 110132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110132> (In English)
- Vorhees, C. V., Williams, M. T. (2024) Tests for learning and memory in rodent regulatory studies. *Current Research in Toxicology*, vol. 6, article 100151. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2024.100151> (In English)
- Yuan, M., Leslie, F. M. (2024) Nicotine and fluoxetine alter adolescent dopamine-mediated behaviors via 5-HT_{1A} receptor activation. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 15, article 1380123. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1380123> (In English)



УДК 575.224

EDN ROLSDO

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-85-96>

Влияние дефицита кинуренинов на обучение и память у дрозофилы при стадийноспецифичном действии теплового шока

Е. А. Никитина ^{✉1, 2}

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

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

Сведения об авторе

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: Никитина, Е. А. (2025) Влияние дефицита кинуренинов на обучение и память у дрозофилы при стадийноспецифичном действии теплового шока. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 85–96. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-85-96> EDN ROLSDO

Получена 25 февраля 2025; прошла рецензирование 14 марта 2025; принята 15 марта 2025.

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

Права: © Е. А. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. В 1960–1970-х гг. И. П. Лапин впервые открыл, что кинуренин и его метаболиты влияют на функции мозга, и предположил роль нейрокинуренинов в патогенезе депрессии и механизмах действия антидепрессивного эффекта. Впоследствии была показана универсальность их действия у позвоночных и беспозвоночных животных, что позволило широко использовать в этих исследованиях дрозофилу, прежде всего мутантов по кинурениновому пути обмена триптофана (КПОТ). Выявлена вовлеченность кинуренинов в развитие ряда нейропатологий человека, а также заболеваний, ассоциированных со старением и хроническим воспалением. Удобной и востребованной моделью изучения воздействия метаболитов КПОТ на поведенческие процессы являются мутанты КПОТ дрозофилы. Кроме того, в фокусе современной нейробиологии находится поиск общих механизмов, связывающих когнитивные функции и реакцию на стрессорное воздействие. Настоящая работа посвящена исследованию влияния действия теплового шока на разных стадиях онтогенеза на процессы обучения и формирования памяти в условиях дефицита кинуренинов у дрозофилы. Сохранность обучения и памяти у мутанта v^1 позволяет предполагать ключевую роль в этих процессах именно нарушения соотношения различных метаболитов КПОТ.

Ключевые слова: дрозофила, кинурениновый путь обмена триптофана, обучение, память, тепловой шок, условно-рефлекторное подавление ухаживания, грибовидные тела, центральный комплекс

Stage-specific heat shock effects on learning and memory in kynurenine-deficient *Drosophila*

E. A. Nikitina ✉^{1,2}

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

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Author

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: Nikitina, E. A. (2025) Stage-specific heat shock effects on learning and memory in kynurenine-deficient *Drosophila*. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 85–96. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-85-96>
EDN ROLSDQ

Received 25 February 2025; reviewed 14 March 2025; accepted 15 March 2025.

Funding: This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411629-7-3.1.4).

Copyright: © E. A. Nikitina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. In the 1960s–1970s, I. P. Lapin first demonstrated that kynurenine and its metabolites modulate brain function, proposing their involvement in depression pathogenesis and antidepressant mechanisms. Subsequent research revealed the conserved action of these compounds across vertebrates and invertebrates, enabling the widespread use of *Drosophila* models, particularly mutants of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism (KPTM). Kynurenines have since been implicated in various human neuropathologies, aging-related disorders, and chronic inflammatory conditions. *Drosophila* KPTM mutants provide an established model for investigating how these metabolites influence behavioral processes. Given contemporary neuroscience's focus on identifying shared mechanisms linking cognitive function and stress response, this study examines the stage-specific effects of heat shock on learning and memory formation under kynurenine deficiency in *Drosophila*. The preserved learning and memory observed in mutant *v1* suggests these processes depend critically on altered ratios of KPTM metabolites rather than absolute kynurenine deficiency.

Keywords: *Drosophila*, kynurenine tryptophan pathway, learning, memory, heat shock, conditioned courtship suppression, mushroom bodies, central complex

И даром думают, что память
Не дорожит сама собой

Александр Твардовский. По праву памяти. 1969

Введение

Триптофан (Trp) принадлежит к незаменимым аминокислотам и является предшественником для синтеза серотонина и мелатонина. Магистральный путь его катаболизма (около 95%) — кинурениновый путь обмена триптофана (КПОТ) (Badawy 2017). Накопление кинуренинов в нервной ткани наблюдается при ряде заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона (Fathi et al. 2022; Schwarcz et al. 2012; Venkatesan et al. 2020), а также может приводить к развитию депрессии (Bryleva, Brundin 2017), шизофрении и биполярного расстройства (Erhardt et al. 2017). Нейротропные эффекты кинуренинов показаны как на человеке, так и на животных — позвоночных и беспозвоночных (Lapin 1973).

Основные молекулярные механизмы нейроактивности кинуренинов — модуляция активности клеточных рецепторов и модуляция окислительно-восстановительных процессов в нервной клетке (Zhuravlev et al. 2020a). Кинуренин (KYN) проявляет свойства агониста NR1 субъединицы NMDA рецептора (Stone 1991). Хиолиновая кислота (QUIN) является агонистом, а кинуреновая кислота (KYNA) — антагонистом iGluR (El-Defrawy et al. 1986; Kessler et al. 1989). Вклад во взаимодействие с рецептором вносит стэкинг-связь KYNA с ароматическим остатком рецептора (Zhuravlev et al. 2012). KYNA также проявляет свойства антагониста $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Hilmas et al. 2001). QUIN повышает, а KYNA снижает возбудимость центральной нервной системы (ЦНС) (Foster et al. 1984). Увеличение синтеза

KYNA способствует патогенезу шизофрении (Erhardt et al. 2017), но снижает нейродегенерацию в экспериментальной модели болезни Хантингтона (Campesan et al. 2011). Суммарный эффект определяется соотношением возбуждающих метаболитов (KYN, 3-гидроксикинуренина (ЗНОК), QUIN) и их антагонистов. У мутанта дрозофилы *htt*, моделирующего болезнь Хантингтона, повышение уровня ЗНОК/KYNA приводит к нейродегенерации (Green et al. 2012).

Нейротропные эффекты кинуренинов удобно изучать на простых модельных объектах, прежде всего *Drosophila melanogaster*. КПОТ у насекомых является источником коричневых пигментов глаз — оммохромов, в первую очередь ксантомматина, синтезируемого при димеризации ЗНОК (рис. 1). Мутанты КПОТ дрозофилы представляют собой естественные модели для исследования воздействия метаболитов КПОТ на поведенческие процессы, а также молекулярных механизмов их активности. У мутанта *cinnabar* (*cn*) инактивация гена кинуренин-3-гидролазы приводит к двукратному по-

вышению уровня KYNA (Ferré 1986). У мутанта *cardinal* (*cd*) после вылупления из куколки отмечено почти трехкратное увеличение уровня ЗНОК вследствие дефекта гена феноксазинон-синтетазы (PHS) (Phillips et al. 1973). У мутантной линии *vermilion* (*v*) КПОТ блокирован вследствие мутации в гене триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (Linzen 1974). Помимо изменения пигментации глаз, мутанты КПОТ характеризуются нарушением нейрональной пластичности (Savvateeva et al. 2000).

Имеется множество литературных данных о физиологических и поведенческих изменениях при накоплении или дефиците отдельных метаболитов КПОТ. Отдельный интерес вызывает вопрос, как же сказывается дефицит всех продуктов КПОТ. Выявлено, что дефицит кинуренинов ингибирует долговременную память у пчелы (Lopatina et al. 2011). Наше же предыдущее исследование показало, что мутант *v¹* способен к обучению при различном режиме тренировок (30 мин и пять часов) и характеризуется нормальным формированием как

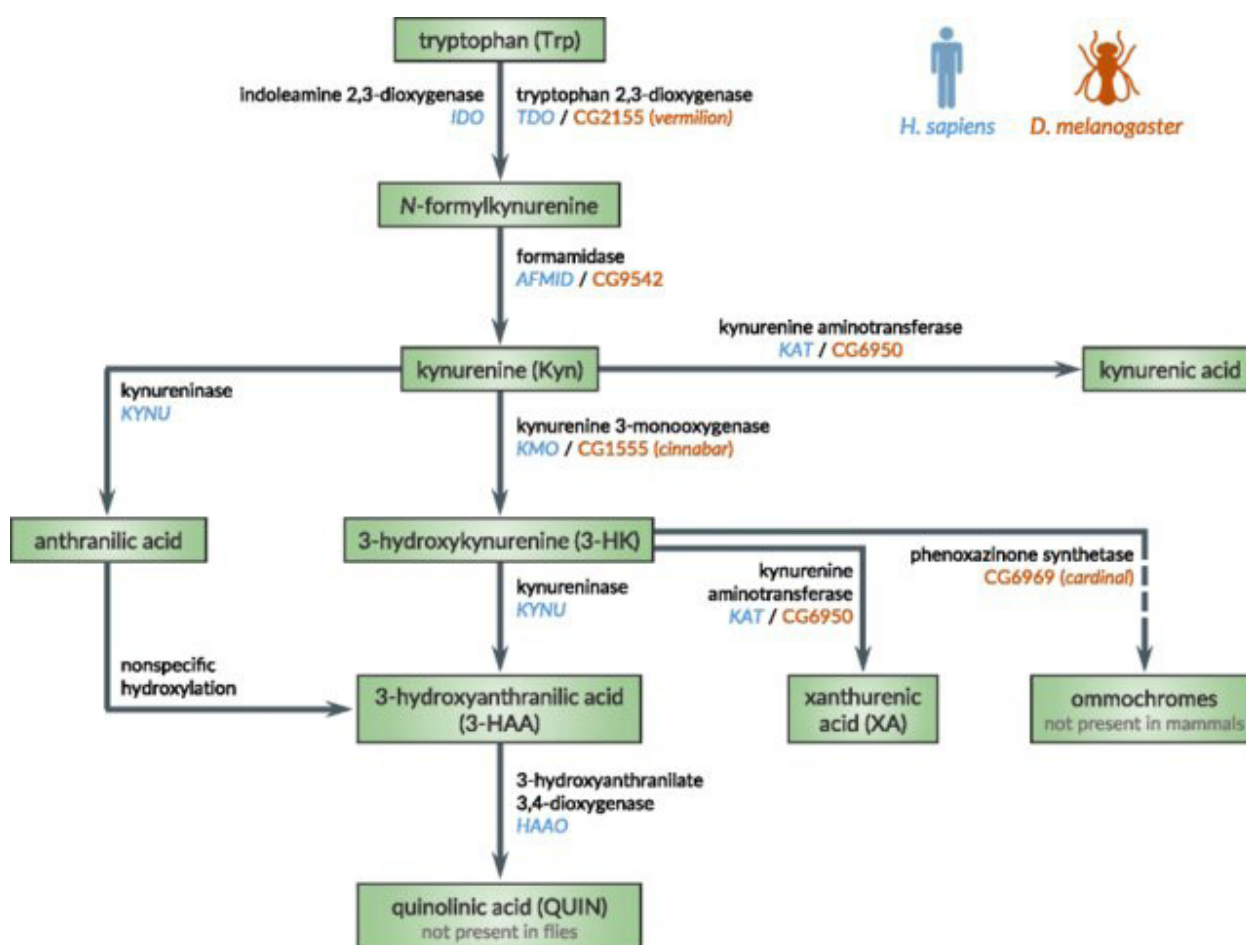


Рис. 1. Кинурениновый путь обмена триптофана у человека и дрозофилы (Navrotskaya et al. 2018)

Fig. 1. Kynurenine tryptophan pathway in *Homo sapiens* and *Drosophila melanogaster* (Navrotskaya et al. 2018)

среднесрочной, так и долгосрочной памяти (Nikitina et al. 2021). В то же время обнаружено, что действие теплового шока (ТШ) может приводить к нарушению среднесрочной памяти (ССП) у мутанта *cd* (Zhuravlev et al. 2022). В этой связи мы задались закономерным вопросом: будет ли действие стресса приводить к нарушению когнитивных процессов в условиях дефицита всех кинуренинов?

Необходимо учитывать, что нарушения памяти могут быть вызваны не только функциональными, но и структурными повреждениями мозга. У дрозофилы реализация различных форм поведения зависит в основном от работы центральных структур мозга, прежде всего грибовидных тел (ГТ) и центрального комплекса (ЦК). Удобным экспериментальным подходом для выяснения функциональной роли структур мозга служит температурное воздействие в определенные периоды развития дрозофилы, что может не только модифицировать продукты мутантных аллелей (Nikitina et al. 2003b), но и быть орудием направленного разрушения отделов мозга. ГТ формируются в конце эмбриональной — начале личиночной стадий. Воздействие химическими соединениями на этой стадии онтогенеза влечет за собой разрушение ГТ, вследствие чего такие мухи неспособны к классическому павловскому ольфакторному обучению (Lee et al. 1999). ЦК формируется из личиночной межполушарной комиссуры мозга на стадии предкуколки (Hanesch et al. 1989). Обе эти стадии развития отличаются максимальной температурной чувствительностью, и действие ТШ может привести к нарушению развития данных структур мозга и, как следствие, к дефектам памяти.

Таким образом, цель данной работы состояла в исследовании влияния действия теплового шока на разных стадиях онтогенеза на процессы обучения и формирования памяти в условиях дефицита кинуренинов у дрозофилы.

Материал и методы

Линии дрозофилы

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Использовали следующие линии *Drosophila melanogaster*:

1. *Canton S (CS)* — линия дикого типа; темно-красный цвет глаз.

2. *vermilion (v¹)* — мутация в гене триптофан-2,3-диоксигеназы (X:9F11); отсутствие кинуренинов, ярко-красный цвет глаз.

Мутант *v¹* был приведен к генетическому фону линии дикого типа *CS* путем 30 циклов «кантонизации». Развитие мух обеих линий проходило в стаканчиках объемом 160 мл на стандартной изюмно-дрожжевой среде при $+25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 60% влажности и свето-темновом цикле 12 : 12 ч.

Воздействие тепловым шоком

Тепловое воздействие осуществляли в водяном термостате GFL 1086 (GFL, Германия) при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Температурное воздействие проводили на разных стадиях развития (Nikitina 2024):

1) Стадия самцов-имаго. Самцов помещали в термостат в погруженных в воду предварительно прогретых пробирках. ТШ осуществляли за 1 час до эксперимента по изучению поведения.

2) Стадия личинок первого возраста. Личинок помещали на влажную фильтровальную бумагу в предварительно прогретые пробирки. После действия ТШ личинок помещали в пробирки с изюмно-дрожжевой средой, где они завершали развитие при температуре $+25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

3) Стадия предкуколки. Воздействие проводили аналогично.

Во всех вариантах опыта использовали интактный контроль (Nikitina et al. 2003a).

Оценка способности к обучению и формированию памяти

Исследование поведения проводили с использованием самцов дрозофилы в возрасте пяти суток, которых собирали без эфирного наркоза и содержали индивидуально на изюмно-дрожжевой среде. В качестве объектов ухода использовали самок линии *CS* аналогичного возраста (пять суток), оплодотворенных за сутки до опыта. Тренировку и тестирование проводили в оригинальных экспериментальных камерах из оргстекла (диаметр — 15 мм, высота — 5 мм).

Способность к обучению и формированию ССП самцов дрозофилы оценивали с помощью методики условно-рефлекторного подавления ухода (УРПУ) (Kamyshov et al. 1999). Для выработки условно-рефлекторного подавления ухода (тренировки) пятисуточного наивного (не имеющего опыта полового поведения) самца исследуемой линии помещали вместе с оплодотворенной самкой *CS* в экспериментальную камеру на 30 мин. Способность к обучению и формированию ССП оценивали через 0 и 3 ч после тренировки. В качестве контроля использовали наивных самцов. Этограмму

поведения самца регистрировали в течение 300 с, фиксируя длительность отдельных элементов ухаживания, а также элементов, не связанных с ухаживанием. Регистрацию начинали через 45 с после помещения мухи в камеру. В каждой группе (контрольной, сразу после тренировки и через 3 ч после тренировки) исследовали не менее 20 пар мух.

Для каждого самца вычисляли индекс ухаживания (ИУ), т. е. время ухаживания самца за самкой, выраженное в процентах от общего времени наблюдения. Для количественной оценки результатов обучения вычисляли индекс обучения (ИО) по формуле:

$$\text{ИО} = [(ИУ_{\text{н}} - ИУ_{\text{т}}) / ИУ_{\text{н}}] \times 100\% = (1 - ИУ_{\text{т}} / ИУ_{\text{н}}) \times 100\%,$$

где $ИУ_{\text{н}}$ и $ИУ_{\text{т}}$ — средние индексы ухаживания для независимых выборок самцов, не имеющих опыта полового поведения, и самцов, прошедших тренировку (Kamyshev et al. 1999).

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи рандомизационного анализа ($\alpha_{\text{р}} < 0,05$).

Результаты

Вначале остановимся на анализе уровня активности ухаживания. Это важно учитывать в контексте исследования, проведенного в парадигме УРПУ. Индексы ухаживания наивных (не имеющих опыта полового поведения) самцов линии *CS* во всех четырех вариантах эксперимента характеризуются высокими показателями (рис. 2 I), что вполне ожидаемо, т. к. мухам дикого типа свойственно активное половое поведение. Такую же картину наблюдали и для мутанта ν^1 (рис. 2 II). Следует упомянуть, что ИУ наивных самцов при различных вариантах температурного воздействия не отличаются друг от друга и от интактного контроля как у линии *CS*, так и у мутанта ν^1 . Не выявлено и межлинейных различий, что убедительно свидетельствует об активном половом поведении обеих линий, не зависящем от действия ТШ. Отдельно нужно остановиться на уровне ухаживания сразу и через три часа после тренировки. Как видно на рисунке 2, у обеих линий ИУ на этих временных интервалах во всех вариантах эксперимента достоверно ниже таковых индексов наивных самцов. Это позволяет говорить о сохранности способности к обучению и формированию памяти.

Обратимся к анализу способности к обучению и формированию ССП. У линии дикого

типа *CS* происходила выработка УРПУ в интактном контроле, что свидетельствует о способности к обучению. ИО сохранялся на высоком уровне на протяжении трех часов, это позволяет говорить о нормальном формировании процессов ССП (рис. 3 I A). Воздействие ТШ на стадии самцов-имаго не оказывало влияния на процессы обучения и ССП у линии *CS* — ИО сразу после тренировки и через три часа после нее не отличались от таковых в интактном контроле (рис. 3 I B), что подтверждает полученные ранее результаты (Savvateeva-Porova et al. 2007; 2008). Температурное воздействие на стадии личинки I возраста и предкуколки также не вызывает нарушений обучения и ССП у самцов *CS* — ИО на всех временных интервалах не отличаются от интактного контроля (рис. 3 I C, D). Эти экспериментальные данные находятся в полном соответствии с результатами наших ранних работ (Nikitina et al. 2003a; 2012; 2014; Zhuravlev et al. 2022). Таким образом, у линии дикого типа *CS* не обнаружено нарушений обучения и ССП ни в норме, ни при действии ТШ независимо от варианта воздействия.

Мутант ν^1 способен к обучению в интактном контроле. Высокий ИО, достигнутый сразу после тренировки, в течение трех часов сохранялся на том же уровне, не отличаясь при этом от линии дикого типа (рис. 3 II A). Это наглядно демонстрирует отсутствие нарушений обучения и ССП у данного мутанта. При действии ТШ на стадии самцов-имаго ИО сразу после тренировки и через три часа после нее сопоставимы с таковыми в интактном контроле, наряду с этим межлинейные различия с линией *CS* не выявлены (рис. 3 II B). Это иллюстрирует нормальное протекание процессов обучения и памяти и в данном варианте эксперимента. Что касается влияния ТШ на разных стадиях онтогенеза на реализацию когнитивных процессов у мутанта ν^1 , близость значений ИО на всех временных интервалах как на стадии личинки I возраста (рис. 3 II C), так и на стадии предкуколки (рис. 3 II D), с очевидностью позволяет утверждать сохранность способности к обучению и формированию ССП.

Подводя итог описанию экспериментальных результатов, следует подчеркнуть, что мутант ν^1 , как и линия дикого типа *CS*, обнаруживает способность к обучению и формированию среднесрочной памяти, вне зависимости от действия ТШ на разных стадиях онтогенеза. Подобная сохранность когнитивных процессов при температурных воздействиях для мутанта ν^1 показана впервые.

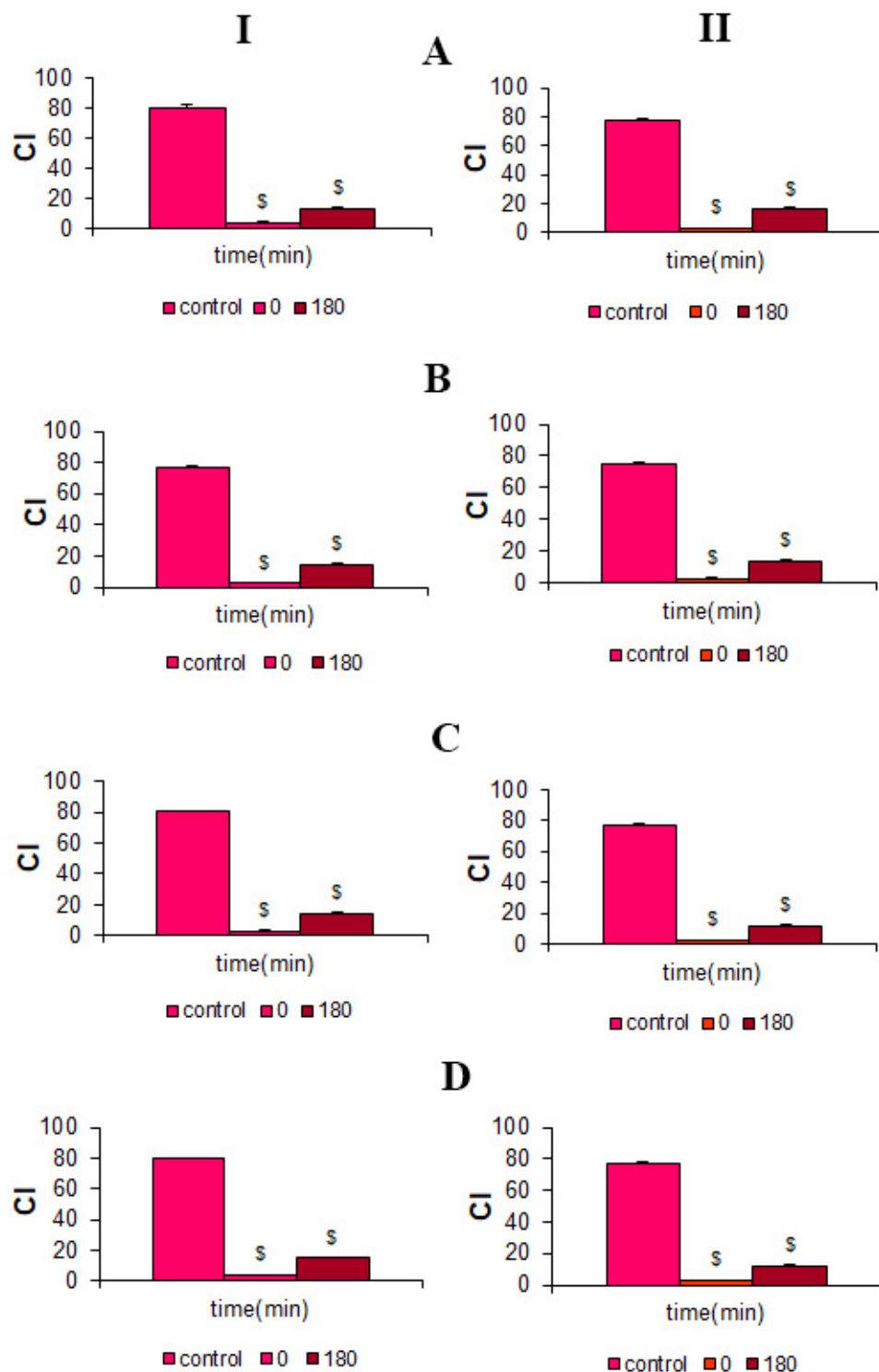


Рис. 2. Динамика ухаживания у самцов линии дикого типа *Canton S* (I, левая панель) и мутанта *vermilion* (II, правая панель) *Drosophila melanogaster*. А — интактный контроль, В — воздействие ТШ на стадии имаго, С — воздействие ТШ на стадии личинки I возраста, D — воздействие ТШ на стадии предкуколки. По оси абсцисс: время после завершения тренировки (мин); по оси ординат: CI — индекс ухаживания (courtship index), %. \$ — CI в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки (двусторонний тест рандомизации, $\alpha_r < 0,05$)

Fig. 2. Courtship behavior dynamics in *D. melanogaster* males of (I) wild-type *Canton S* strain (left panel) and (II) *vermilion* mutants (right panel). Experimental conditions: (A) Untreated control, (B) Heat shock (HS) in adulthood, (C) HS at first-instar larval stage, (D) HS at prepupal stage. Abscissa: post-training time (min). Ordinate: courtship index (CI, %). \$ Significant decrease in CI during delayed testing compared to immediate post-training values (two-sided randomization test, $\alpha_r < 0.05$)

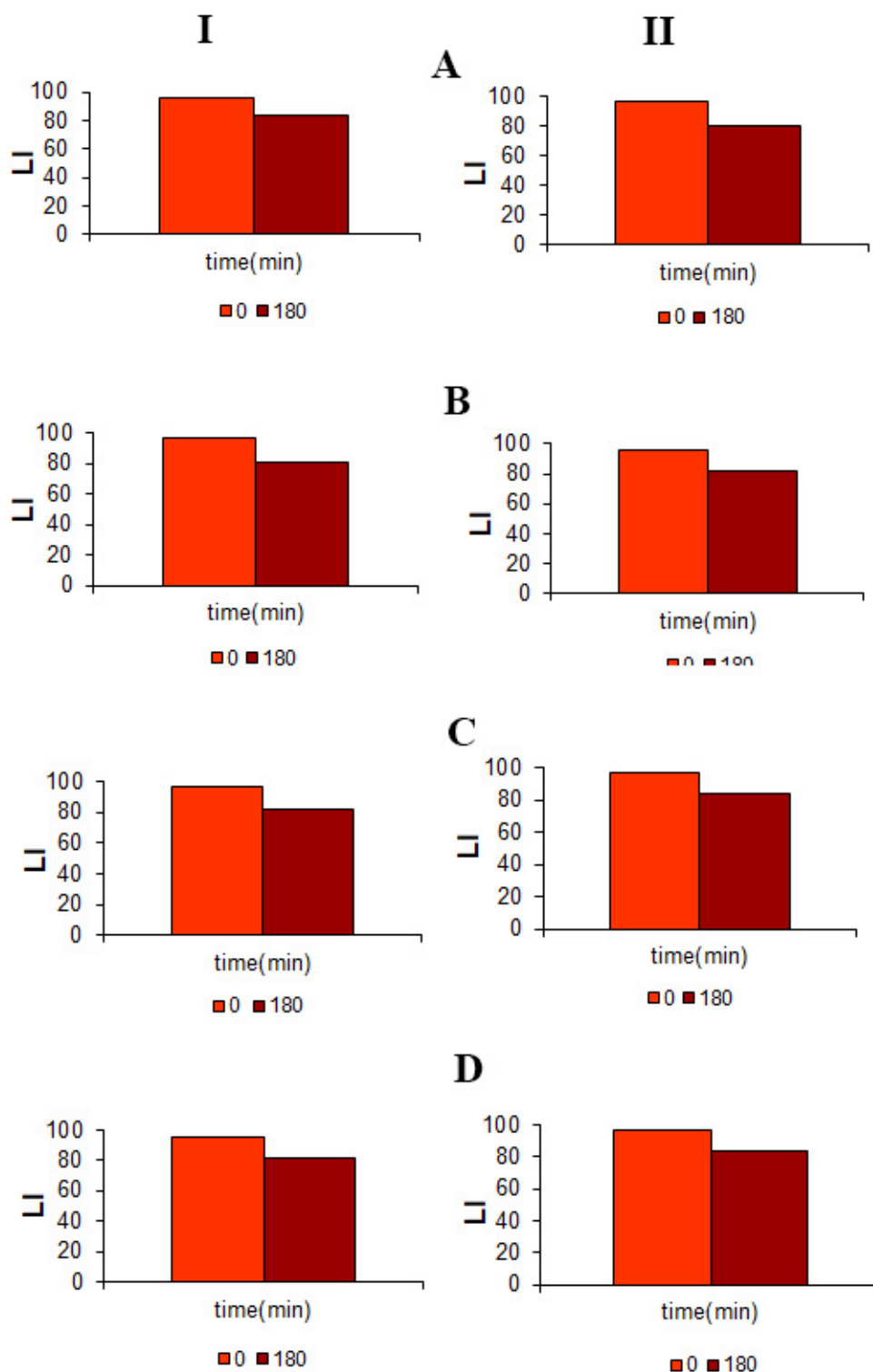


Рис. 3. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании среднесрочной памяти у самцов линии дикого типа *Canton S* (I, левая панель) и мутанта *vermilion* (II, правая панель) *Drosophila melanogaster*. А — интактный контроль, В — воздействие ТШ на стадии имаго, С — воздействие ТШ на стадии личинки I возраста, D — воздействие ТШ на стадии предкуколки. По оси абсцисс: время после завершения тренировки (мин); по оси ординат: LI — индекс обучения (learning index), у. е.

Fig. 3. Acquisition and retention of conditioned courtship suppression in (I) wild-type *Canton S* (left panel) and (II) *vermilion* mutant (right panel) *D. melanogaster* males. Experimental conditions: (A) Untreated control, (B) Adult heat shock (HS), (C) First-instar larval HS, (D) Prepupal HS. Abscissa: post-training time (min). Ordinate: learning index (LI, standard units)

Обсуждение

Память представляет собой сложный много-стадийный процесс, каждый этап которого регулируется специфическими генами и белками, а материальной основой служат структурно-функциональные изменения в определенных участках мозга (Zhuravlev et al. 2015). Полученные нами данные весьма нетривиальны, т. к. дисбаланс метаболитов КПОТ зачастую приводит к различным нарушениям обучения и разных типов памяти. Так, у *cd* (накопление ЗНОК), начиная с 12 суток, наблюдается прогрессирующее снижение ССП, тогда как у *cn* (накопление KYNA) подобные нарушения отсутствуют (Savvateeva et al. 2000). При действии ТШ на имаго *cd* сохраняет способность к обучению, однако демонстрирует нарушения ССП (Zhuravlev et al. 2022). В нашем же исследовании у мутанта *v¹* не выявлено нарушений обучения и памяти ни в интактном контроле, ни при действии ТШ. Мониторинг спонтанной двигательной активности (СДА) у взрослых мутантов КПОТ дрозофилы показал, что *v¹* демонстрирует наибольшую СДА (Zhuravlev et al. 2020b). Это согласуется с нашими результатами (рис. 2) и крайне важно в контексте их интерпретации, т. к. сохранность СДА является необходимым условием поведения ухаживания. Также это согласуется с данными о повышении скорости побегов у личинок *v¹* сравнительно с *CS* (Zakharov et al. 2012), однако противоречит данным Н. Г. Камышева, согласно которым наименьшая двигательная активность выявлена для самок *v* сравнительно с *CS*, *cn* и *cd* (Kamyshev 1980). Различие результатов может быть связано с разницей методов анализа двигательной активности: в опытах Н. Г. Камышева поведение мух тестировали на самках (ген *v* в X хромосоме; возможность эффекта дозы гена) и в группе, когда нельзя не учитывать социальную активность. В работах же А. В. Журавлева анализировали СДА одиночного самца, учитывая ее отдельные компоненты. На этом также следует заострить внимание, т. к. в парадигме УРПУ оценивается именно поведение ухаживания самца.

Интересно обратиться к электрофизиологическим характеристикам и реакции на стресс. Согласно данным Н. Г. Лопатиной с соавторами, подавление КПОТ у насекомых приводит к ингибированию ряда процессов ЦНС. Так, мутант пчелы *snow* (дефицит кинуренинов, гомолог *v*) характеризуется снижением спонтанной нервной активности головного и грудного ганглиев и нервно-мышечной возбудимости, а также поведенческой активности. Аналогично у му-

танта *v* дрозофилы наблюдается снижение частоты спонтанных импульсов в шейной коннективе, тиббиальном нерве и торакальном ганглии. При этом у *v* наблюдается усиление первичной реакции на иммобилизационный стресс (Lorantina et al. 2004).

Нейронная сеть, ответственная за генерацию моторных импульсов, у насекомых локализована в торакальных сегментах (Bässler 1983), тогда как высшими структурами мозга у мухи, регулирующими локомоторное поведение, являются ЦК и ГТ. ГТ — центр ассоциативной памяти в мозге насекомых, с их функционированием связывают различные типы обучения и памяти, преимущественно ольфакторной (Heisenberg et al. 1985; Ichinose et al. 2021) и вкусовой (Masek, Keene 2016). ГТ также являются интеграционным центром пищевого поведения (Tsao et al. 2018) и контролируют поведение температурного предпочтения (Bang et al. 2011). Интересно, что ГТ вовлечены и в регуляцию сна, необходимого для нормального протекания процессов обучения и памяти (Weiss, Donlea 2021). Недавние исследования выявили роль ГТ в социальных взаимодействиях у дрозофилы (Sun et al. 2020). Современные технологические прорывы, такие как создание коннектома мозга, мультиомные подходы, редактирование генов с помощью CRISPR, методы машинного обучения, привели к значительным достижениям в понимании контура ГТ на молекулярном, структурном и функциональном уровнях, что делает их весьма привлекательной моделью для исследования схемы сенсорного кодирования, формирования памяти и стратегий поведения (Davis 2023; Fiala, Kaun 2024).

Еще один крупный интеграционный центр мозга дрозофилы — центральный комплекс, обеспечивающий пространственную ориентацию, зрительное и моторное обучение. ЦК вовлечен в контроль мотивации, координации скорости и направления движений, переключения поведенческих программ в ответ на изменение внешних условий (Strauss, Heisenberg 1993; Warren et al. 2019), сопрягает ориентацию в пространстве и контроль сна (Flores-Valle et al. 2021). Наряду с ГТ ЦК вовлечен в обеспечение поведения выбора у дрозофилы (Solanki et al. 2015) и моторного поведения температурного предпочтения (Buhl et al. 2021). Обе структуры необходимы для реализации полового поведения, но опосредуют разные его аспекты: ГТ задействованы в реагировании на специфические женские половые феромоны, стимулирующие ухаживание самца, тогда как ЦК участвует в поддержании мужского ухаживания независимо от природы

стимулирующих сигналов (Sakai, Kitamoto 2006). Шведские ученые выдвинули предположение, что основной эволюционной функцией ЦК является контроль целенаправленного поведения (Honkanen et al. 2019), что крайне важно в контексте осуществления ухода за животными.

Согласно полученным нами данным, не удалось выявить роль нарушений этих структур мозга у мутанта ν^1 при стадийноспецифичных температурных воздействиях в изменениях процессов обучения и памяти, что согласуется с отсутствием у него нарушений двигательной активности, также регулируемой ЦК и ГТ.

Заключение

Сопоставляя результаты предыдущего исследования, посвященного оценке способности к обучению и формированию среднесрочной и долгосрочной памяти у мутанта ν^1 (Nikitina et al. 2021), а также настоящей работы, направленной на рассмотрение влияния ТШ, в том

числе его стадийноспецифичных воздействий на процессы обучения и памяти, можно заключить следующее. Процессы обучения и формирования памяти у мутанта ν^1 как в интактном контроле, так и при действии ТШ на различных стадиях онтогенеза, сохранены. Одним из возможных объяснений этого может быть предположение, что не столько дефицит, сколько именно нарушение соотношения различных метаболитов КПОТ, наблюдаемое при разных нейропатологиях, влечет за собой нарушение когнитивных процессов.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

References

- Badawy, A. A.-B. (2017) Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, vol. 10, article 1178646917691938. <https://doi.org/10.1177/1178646917691938> (In English)
- Bang, S., Hyun, S., Hong, S.-T. et al. (2011) Dopamine signalling in mushroom bodies regulates temperature-preference behaviour in *Drosophila*. *PLoS Genetics*, vol. 7, no. 3, article e1001346. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001346> (In English)
- Bässler, U. (1983) *Neural basis of elementary behavior in stick insects*. Berlin: Springer-Verlag, 169 p. (In English)
- Bryleva, E. Y., Brundin, L. (2017) Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*, vol. 112 (B), pp. 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.034> (In English)
- Buhl, E., Kottler, B., Hodge, J. J. L., Hirth, F. (2021) Thermoresponsive motor behavior is mediated by ring neuron circuits in the central complex of *Drosophila*. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, article 155. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80103-9> (In English)
- Campesan, S., Green, E. W., Breda, C. et al. (2011) The kynurenine pathway modulates neurodegeneration in a *Drosophila* model of Huntington's disease. *Current Biology*, vol. 21, no. 11, pp. 961–966. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.04.028> (In English)
- Davis, R. L. (2023) Learning and memory using *Drosophila melanogaster*: A focus on advances made in the fifth decade of research. *Genetics*, vol. 224, no. 4, article iyad085. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad085> (In English)
- El-Defrawy, S. R., Boegman, R. J., Jhamandas, K., Beninger, R. J. (1986) The neurotoxic actions of quinolinic acid in the central nervous system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 64, no. 3, pp. 369–375. <https://doi.org/10.1139/y86-060> (In English)
- Erhardt, S., Schwieler, L., Imbeault, S., Engberg, G. (2017) The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*, vol. 112 (B), pp. 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.020> (In English)
- Fathi, M., Vakili, K., Yaghoobpoor, S. et al. (2022) Dynamic changes in metabolites of the kynurenine pathway in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, vol. 13, article 997240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997240> (In English)
- Ferré, J. (1983) Accumulation of kynurenic acid in the "cinnabar" mutant of *Drosophila melanogaster* as revealed by thin-layer chromatography. *Insect Biochemistry*, vol. 13, no. 3, pp. 289–294. [https://doi.org/10.1016/0020-1790\(83\)90051-3](https://doi.org/10.1016/0020-1790(83)90051-3) (In English)
- Fiala, A., Kaun, K. R. (2024) What do the mushroom bodies do for the insect brain? Twenty-five years of progress. *Learning & Memory*, vol. 31, no. 5, article a053827. <https://doi.org/10.1101/lm.053827.123> (In English)
- Flores-Valle, A., Gonçalves, P. J., Seelig, J. D. (2021) Integration of sleep homeostasis and navigation in *Drosophila*. *PLOS Computational Biology*, vol. 17, no. 7, article e1009088. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009088> (In English)

- Foster, A. C., Vezzani, A., French, E. D., Schwarcz, R. (1984) Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid. *Neuroscience Letters*, vol. 48, no. 3, pp. 273–278. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90050-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90050-8) (In English)
- Green, E. W., Campesan, S., Breda, C. et al. (2012) *Drosophila* eye color mutants as therapeutic tools for Huntington disease. *Fly*, vol. 6, no. 2, pp. 117–120. <https://doi.org/10.4161/fly.19999> (In English)
- Hanesch, U., Fischbach, K.-F., Heisenberg, M. (1989) Neuronal architecture of the central complex in *Drosophila melanogaster*. *Cell and Tissue Research*, vol. 257, no. 2, pp. 343–366. <https://doi.org/10.1007/BF00261838> (In English)
- Heisenberg, M., Borst, A., Wagner, S., Byers, D. (1985) *Drosophila* mushroom body mutants are deficient in olfactory learning. *Journal of Neurogenetics*, vol. 2, no. 1, pp. 1–30. <https://doi.org/10.3109/01677068509100140> (In English)
- Hilmas, C., Pereira, E. F., Alkondon, M. et al. (2001) The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: Physiopathological implications. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 19, pp. 7463–7473. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-19-07463.2001> (In English)
- Honkanen, A., Adden, A., da Silva Freitas, J., Heinze, S. (2019) The insect central complex and the neural basis of navigational strategies. *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, suppl. 1, article jeb188854. <https://doi.org/10.1242/jeb.188854> (In English)
- Ichinose, T., Kanno, M., Wu, H. et al. (2021) Mushroom body output differentiates memory processes and distinct memory-guided behaviors. *Current Biology*, vol. 31, no. 6, pp. 1294–1302. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.12.032> (In English)
- Kamyshev, N. G. (1980) Lifetime and its relationship to motor activity in *Drosophila* mutants of the tryptophan-xanthommatin metabolic pathway. *Doklady Akademii nauk SSSR*, vol. 253, no. 6, pp. 355–357. (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. PMID: 10355520 (In English)
- Kessler, M., Terramani, T., Lynch, G., Baudry, M. (1989) A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: Characterization and identification of a new class of antagonists. *Journal of Neurochemistry*, vol. 52, no. 4, pp. 1319–1328. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb01881.x> (In English)
- Lapin, I. P. (1973) Kynurenines as probable participants of depression. *Pharmakopsychiatrie — Neuro-Psychopharmacologie*, vol. 6, no. 6, pp. 273–279. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094391> (In English)
- Lee, T., Lee, A., Luo, L. (1999) Development of the *Drosophila* mushroom bodies: Sequential generation of three distinct types of neurons from a neuroblast. *Development*, vol. 126, no. 18, pp. 4065–4076. <https://doi.org/10.1242/dev.126.18.4065> (In English)
- Linzen, B. (1974) The tryptophan → ommochrome pathway in insects. *Advances in Insect Physiology*, vol. 10, pp. 117–246. [https://doi.org/10.1016/S0065-2806\(08\)60130-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2806(08)60130-7) (In English)
- Lopatina, N. G., Chesnokova, E. G., Smirnov, V. B. et al. (2004) Kinureninovyj put' obmena triptofana i ego znachenie v nefrofiziologii nasekomykh [Kynurenine pathway of tryptophan metabolism and its significance in neurophysiology of insects]. *Entomologicheskoe obozrenie — Entomological Review*, vol. 83, no. 1, pp. 3–22. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Zachepilo, T. G., Chesnokova, E. G., Savvateeva-Popova, E. V. (2011) Behavioral and molecular consequences of deficiency of endogenous kynurenines in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 41, no. 6, pp. 626–631. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9465-y> (In English)
- Masek, P., Keene, A. C. (2016) Gustatory processing and taste memory in *Drosophila*. *Journal of Neurogenetics*, vol. 30, no. 2, pp. 112–121. <https://doi.org/10.1080/01677063.2016.1185104> (In English)
- Navrotskaya, V., Wnorowski, A., Turski, W., Oxenkrug, G. (2018) Effect of kynurenic acid on pupae viability of *Drosophila melanogaster cinnabar* and *cardinal* eye color mutants with altered tryptophan-kynurenine metabolism. *Neurotoxicity Research*, vol. 34, no. 2, pp. 324–331. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9891-5> (In English)
- Nikitina, E. A. (2024) O vliyani mutatsii *white* na obuchenie i pamyat' u drozofily pri dejstvii teplovogo shoka [The effect of the *white* mutation on learning and memory in *Drosophila* under heat shock]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 1, pp. 72–82. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-72-82> (In Russian)
- Nikitina, E. A., Kaminskaya, A. N., Molotkov, D. A. et al. (2014) Effect of heat shock on courtship behavior, sound production, and learning in comparison with the brain content of LIMK1 in *Drosophila melanogaster* males with altered structure of the *limk1* gene. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 50, no. 2, pp. 154–166. <https://doi.org/10.1134/S0022093014020082> (In English)
- Nikitina, E. A., Komarova, A. V., Golubkova, E. V. et al. (2003a) Dominant effects of *l1(ts403 (sbr10)* mutation at the disjunction of sex chromosomes in meiosis of *Drosophila melanogaster* female after heat shock. *Russian Journal of Genetics*, vol. 39, no. 3, pp. 269–276. <https://doi.org/10.1023/A:1023208725228> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Dolgaya, Yu. F. et al. (2012) Involvement of GDNF and LIMK1 and heat shock proteins in *Drosophila* learning and memory formation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 48, no. 5–6, pp. 529–539. <https://doi.org/10.1134/S0022093012050076> (In English)

- Nikitina, E. A., Tokmatcheva, E. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2003a) Heat shock during the development of central structures of the *Drosophila* brain: Memory formation in the *l(1)ts403* mutant of *Drosophila melanogaster*. *Russian Journal of Genetics*, vol. 39, no. 1, pp. 25–31. <https://doi.org/10.1023/A:1022062609102> (In English)
- Nikitina, E. A., Zhuravlev, A. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2021) Vliyanie narusheniya sinteza kinureninov na pamyat' u drozofily [Effect of impaired kynurenine synthesis on memory in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 49–60. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-49-60> (In Russian)
- Phillips, J. P., Forrest, H. S., Kulkarni, A. D. (1973) Terminal synthesis of xanthommatin in *Drosophila melanogaster*. III. Mutational pleiotropy and pigment granule association of phenoxazinone synthetase. *Genetics*, vol. 73, no. 1, pp. 46–56. <https://doi.org/10.1093/genetics/73.1.45> (In English)
- Sakai, T., Kitamoto, T. (2006) Differential roles of two major brain structures, mushroom bodies and central complex, for *Drosophila* male courtship behavior. *Journal of Neurobiology*, vol. 66, no. 8, pp. 821–834. <https://doi.org/10.1002/neu.20262> (In English)
- Savvateeva, E. V., Popov, A. V., Kamyshev, N. G. et al. (2000) Age-dependent memory loss, synaptic pathology and altered brain plasticity in the *Drosophila* mutant *cardinal* accumulating 3-hydroxykynurenine. *Journal of Neural Transmission*, vol. 107, no. 5, pp. 581–601. <https://doi.org/10.1007/s007020070080> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Grossman, A. I. et al. (2007) Pathogenic chaperone-like RNA induces congophilic aggregates and facilitates neurodegeneration in *Drosophila*. *Cell Stress & Chaperones*, vol. 12, no. 1, pp. 9–19. PMID: 17441503 (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Grossman, A. I. et al. (2008) Non-coding RNA as a trigger of neuropathologic disorder phenotypes in transgenic *Drosophila*. *Journal of Neuronal Transmission*, vol. 115, no. 12, pp. 1629–1642. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0078-8> (In English)
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., Wu, H.-Q. (2012) Kynurenines in the mammalian brain: When physiology meets pathology. *Nature Review Neuroscience*, vol. 13, no. 7, pp. 465–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3257> (In English)
- Solanki, N., Wolf, R., Heisenberg, M. (2015) Central complex and mushroom bodies mediate novelty choice behavior in *Drosophila*. *Journal of Neurogenetics*, vol. 29, no. 1, pp. 30–37. <https://doi.org/10.3109/01677063.2014.1002661> (In English)
- Stone, T. W. (1991) Kynurenine and glycine enhance neuronal sensitivity to N-methyl-D-aspartate. *Life Sciences*, vol. 48, no. 8, pp. 765–772. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90091-o](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90091-o) (In English)
- Strauss, R., Heisenberg, M. (1993) A higher control center of locomotor behavior in the *Drosophila* brain. *The Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 5, pp. 1852–1861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-05-01852.1993> (In English)
- Sun, Y., Qiu, R., Li, X. et al. (2020) Social attraction in *Drosophila* is regulated by the mushroom body and serotonergic system. *Nature Communications*, vol. 11, no. 1, article 5350. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19102-3> (In English)
- Tsao, C.-H., Chen, C.-C., Lin, C.-H. et al. (2018) *Drosophila* mushroom bodies integrate hunger and satiety signals to control innate food-seeking behavior. *Elife*, vol. 7, article e35264. <https://doi.org/10.7554/eLife.35264> (In English)
- Venkatesan, D., Iyer, M., Narayanasamy, A. et al. (2020) Kynurenine pathway in Parkinson's disease — An update. *eNeurologicalSci*, vol. 21, article 100270. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100270> (In English)
- Warren, T. L., Giraldo, Y. M., Dickinson, M. H. (2019) Celestial navigation in *Drosophila*. *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, suppl. 1, article jeb186148. <https://doi.org/10.1242/jeb.186148> (In English)
- Weiss, J. T., Donlea, J. M. (2021) Sleep deprivation results in diverse patterns of synaptic scaling across the *Drosophila* mushroom bodies. *Current Biology*, vol. 31, no. 15, pp. 3248–3261. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.018> (In English)
- Zakharov, G. A., Zhuravlev, A. V., Payalina, T. L. et al. (2012) The effect of mutations of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism on locomotor behavior and gene expression in glutamatergic and cholinergic systems of *D. melanogaster*. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, vol. 2, no. 2, pp. 197–204. <https://doi.org/10.1134/S2079059712020141> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2015) Obuchenie i pamyat' u drozofily: fiziologo-geneticheskie osnovy [Learning and memory in *Drosophila*: Physiologic and genetic bases]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Progress in Physiological Science*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2020a) Rol' kinureninov v regulyatsii povedeniya i protsessov pamyati u drozofily [The role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50> (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Vetrovoy, O. V., Ivanova, P. N., Savvateeva-Popova, E. V. (2020b) 3-hydroxykynurenine in regulation of *Drosophila* behavior: The novel mechanisms for *cardinal* phenotype manifestations. *Frontiers in Physiology*, vol. 11, article 971. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00971> (In English)

- Zhuravlev, A. V., Zakharov, G. A., Shchegolev, B. F., Savvateeva-Popova, E. V. (2012) Stacking interaction and its role in kynurenic acid binding to glutamate ionotropic receptors. *Journal of Molecular Modeling*, vol. 18, no. 5, pp. 1755–1766. <https://doi.org/10.1007/s00894-011-1206-1> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Shchegolev, B. F., Zakharov, G. A. et al. (2022) 3-hydroxykynurenine as a potential ligand for Hsp70 proteins and its effects on *Drosophila* memory after heat shock. *Molecular Neurobiology*, vol. 59, no. 3, pp. 1862–1871. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02704-3> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.181+612.172+796.92

EDN PDMLEO

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-97-124>

Динамика 15 показателей кардиоинтервалограммы (в условиях клиностаза) элитных лыжников-гонщиков в подготовительном, соревновательном и переходном периодах

Д. А. Катаев^{1,2}, В. И. Циркин³, А. Н. Трухин¹, С. И. Трухина^{✉4}

¹ Вятский государственный университет, 610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36

² Спортивная школа олимпийского резерва «Перекоп», 610011, Россия, г. Киров, ул. Свердлова, д. 1а

³ Казанский государственный медицинский университет, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

⁴ Кировский государственный медицинский университет, 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Сведения об авторах

Денис Анатольевич Катаев, SPIN-код: [1334-6776](#), ORCID: [0000-0002-8051-3521](#), e-mail: den.cataev2014@yandex.ru

Виктор Иванович Циркин, SPIN-код: [5385-0236](#), Scopus AuthorID: [57200906302](#), ORCID: [0000-0003-3467-3919](#), e-mail: esbartsirkin@list.ru

Андрей Николаевич Трухин, SPIN-код: [4832-8232](#), Scopus AuthorID: [7004017343](#), ORCID: [0000-0001-7259-7078](#), e-mail: trukhinandrey@rambler.ru

Светлана Ивановна Трухина, SPIN-код: [6505-5899](#), Scopus AuthorID: [8707074400](#), ORCID: [0000-0003-3888-1993](#), e-mail: trukhinasvetlana@yandex.ru

Для цитирования: Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2025) Динамика 15 показателей кардиоинтервалограммы (в условиях клиностаза) элитных лыжников-гонщиков в подготовительном, соревновательном и переходном периодах. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 97–124. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-97-124> EDN PDMLEO

Получена 5 февраля 2025; прошла рецензирование 22 марта 2025; принята 23 марта 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Д. А. Катаев, В. И. Циркин, А. Н. Трухин, С. И. Трухина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. С целью косвенного доказательства синтеза ненейронального ацетилхолина (НН-АХ) провели сравнительный анализ величин 15 показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), регистрируемых в условиях клиностаза (клино-ВСР), у восьми элитных лыжников, членов мужской команды Республики Татарстан (далее — ЭЛРТ) в подготовительном и соревновательном периодах, включая элитного лыжника К. Д., у которого регистрировали клино-ВСР во всех трех периодах, в том числе в переходном. Кроме того, исследовали 11 членов юношеской сборной команды Республики Татарстан (ЮЛРТ), т. е. у менее квалифицированных лыжников (только в подготовительном периоде). Результаты исследования ЭЛРТ и ЮЛРТ сопоставили с данными литературы, касающимися величин показателей клино-ВСР лыжников разного уровня подготовки, а также представителей других видов спорта и неспортсменов. Показано, что медианы показателей клино-ВСР, характеризующих активность парасимпатического отдела (ПО) автономной нервной системы (АНС), максимальны именно у элитных лыжников, особенно в подготовительный период, при котором объем тренировочных нагрузок достигает максимума (178 мин/день, против 131 мин/день в соревновательный и 99 мин/день в переходный период). Это говорит о том, что высокие объемы нагрузок при тренировках на выносливость повышают активность ПО, в том числе за счет синтеза НН-АХ. Все это подтверждает гипотезу о том, что спортивная ваготония является следствием повышения активности ПО АНС, в том числе за счет синтеза НН-АХ как компонента антиапоптической системы сердца.

Ключевые слова: лыжники, автономная нервная система, кардиоинтервалография, спортивная ваготония, ненейрональный ацетилхолин

Training-phase-dependent dynamics of 15 heart rate variability parameters in elite cross-country skiers during clinostasis

D. A. Kataev^{1,2}, V. I. Tsirkin³, A. N. Trukhin¹, S. I. Trukhina^{✉4}

¹ Vyatka State University, 36 Moskovskaya Str., Kirov 610000, Russia

² Sports School of Olympic Reserve 'Perekop', 1a Sverdlova Str., Kirov 610011, Russia

³ Kazan State Medical University, 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia

⁴ Kirov State Medical University, 112 Karla Marksa Str., Kirov 610998, Russia

Authors

Denis A. Kataev, SPIN: 1334-6776, ORCID: 0000-0002-8051-3521, e-mail: den.cataev2014@yandex.ru

Viktor I. Tsirkin, SPIN: 5385-0236, Scopus AuthorID: 57200906302, ORCID: 0000-0003-3467-3919, e-mail: esbartsirkin@list.ru

Andrey N. Trukhin, SPIN: 4832-8232, Scopus AuthorID: 7004017343, ORCID: 0000-0001-7259-7078, e-mail: trukhinandrey@rambler.ru

Svetlana I. Trukhina, SPIN: 6505-5899, Scopus AuthorID: 8707074400, ORCID: 0000-0003-3888-1993, e-mail: trukhinasvetlana@yandex.ru

For citation: Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2025) Training-phase-dependent dynamics of 15 heart rate variability parameters in elite cross-country skiers during clinostasis. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 97–124. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-97-124> EDN [PDMLEO](#)

Received 5 February 2025; **reviewed** 22 March 2025; **accepted** 23 March 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © D. A. Kataev, V. I. Tsirkin, A. N. Trukhin, S. I. Trukhina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. To indirectly demonstrate non-neuronal acetylcholine (NN-ACh) synthesis, we conducted a comparative analysis of 15 heart rate variability (HRV) indicators recorded during clinostasis (clino-HRV) in elite skiers. The study included: (1) 8 members of the men's Republic of Tatarstan elite ski team (ESRT) evaluated during preparatory and competitive phases, with one athlete (K. D.) additionally assessed during the transition phase; and (2) 11 members of the Republic's youth ski team (YSRT; preparatory phase only). Results were compared with literature data on HRV parameters in skiers of varying skill levels, other athletes, and non-athletes. Key findings revealed that median clino-HRV indices reflecting parasympathetic division (PD) activity of the autonomic nervous system (ANS) were highest in elite skiers, particularly during the preparatory phase when training loads peaked (178 min/day vs. 131 min/day in competitive and 99 min/day in transition phases). These results suggest that endurance training enhances PD activity, potentially through NN-ACh synthesis. Our findings support the hypothesis that sports vagotonia results from increased PD/ANS activity, mediated in part by NN-ACh production as a component of cardiac anti-apoptotic mechanisms.

Keywords: skiers, autonomic nervous system, cardiointervalography, sports vagotonia, non-neuronal acetylcholine

Введение

Как известно (Викулов и др. 2017; Литвин и др. 2012; Schäfer et al. 2015; Schmitt et al. 2013; 2021), для лыжников, особенно для элитных лыжников-гонщиков, характерна ваготония, т. е. повышенная активность парасимпатического отдела автономной нервной системы (ПО АНС), получившая название «спортивная ваготония». Известно также, что кардиомиоциты желудочков сердца, подобно другим органам, способны продуцировать ненейрональный ацетилхолин (НН-АХ), который проявляет антиапоптотическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие и тем самым сохраняет жизнеспособность сердца при интенсивной и длительной

работе человека (Abramochkin et al. 2012; Braczko et al. 2024; Coote, White 2015; D'Souza et al. 2015; Kakinuma 2021; Munasinghe et al. 2023; Oikawa et al. 2021; Saw et al. 2018). Поэтому было высказано предположение, что спортивная ваготония опосредована повышением синтеза НН-АХ в миокарде, который одновременно повышает и активность ПО АНС (Coote, White 2015), но это предположение было отвергнуто (D'Souza et al. 2015). В 2023 году, анализируя такие показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) элитного лыжника К. Д., как общая мощность спектра (ТР) и абсолютная мощность (АМ) HF-, LF- и VLF-волн, медиана которых существенно превышала аналогичные показатели ВСР у представителей других видов

спорта, мы поддерживали представление (Coote, White 2015) о том, что спортивная ваготония опосредована повышением активности ПО АНС и синтеза НН-АХ, при этом полагая, что ведущим показателем синтеза НН-АХ является, главным образом, такой показатель, как AMVLF (Катаев и др. 2023а). В 2024 году, на основании анализа восьми спектральных и семи временных показателей ВСП элитных лыжников команды Республики Татарстан (ЭЛРТ), в том числе спортсмена К. Д., мы вновь подтвердили свою приверженность этой гипотезе, полагая, что медианы многих показателей ВСП элитных лыжников, зарегистрированные в условиях клиностаза, отражают наличие в миокарде синтеза НН-АХ, который и повышает дополнительно активность ПО АНС (Kataev et al. 2024a).

Целью данной статьи является дальнейшее доказательство (на основе анализа величин показателей клино-ВСП) положения о том, что спортивная ваготония является следствием активации синтеза НН-АХ в миокарде элитных лыжников, благодаря чему повышается в целом активность ПО АНС. Для этого в работе были поставлены четыре задачи:

1. Исходя из представления о том, что синтез НН-АХ должен зависеть от объема и интенсивности тренировочной нагрузки, оценить зависимость медиан показателей клино-ВСП элитных лыжников от периодов годового цикла — подготовительного, соревновательного и переходного, которые отличаются между собой по объему тренировочных нагрузок.

2. С учетом представления о том, что синтез НН-АХ индуцируется высокой тренировочной нагрузкой, выявить, медианы каких показателей клино-ВСП элитных лыжников (на примере спортсмена К. Д.) находятся в прямой зависимости от объема тренировочной нагрузки.

3. Полагая, что возможность синтеза НН-АХ возрастает по мере роста спортивного мастерства или спортивной квалификации, сравнить медианы 15 показателей клино-ВСП у восьми элитных лыжников мужской сборной команды РТ (ЭЛРТ), в том числе лыжника К. Д., зарегистрированных в подготовительном периоде, с медианами аналогичных показателей клино-ВСП 11 членов юношеской команды Республики Татарстан (ЮЛРТ), зарегистрированных с помощью интервалокардиографа одной и той же модели в подготовительном периоде.

4. Сравнить величины показателей клино-ВСП элитных лыжников команды РТ с данными литературы, касающимися аналогичных показателей клино-ВСП (независимо от программного обеспечения интервалокардиографов

и периодов подготовки) элитных и неэлитных лыжников, представителей тех видов спорта, которые не связаны с тренировками на выносливость, и с ВСП неспортсменов.

Методика

Исследование 27-летнего лыжника-гонщика К. Д. (первого автора статьи, мастера спорта (МС), члена сборной команды Республики Татарстан по лыжным гонкам (ЭЛРТ) проводилось с марта 2019 года по июнь 2020 года в подготовительном, соревновательном и в переходном периодах, а у остальных семи членов этой команды, среди которых пять МС и два мастера спорта международного класса (МСМК) (23–31 лет, стаж занятий от 13 до 20 лет), исследование велось в эти же сроки и в эти же периоды, за исключением переходного периода. Отметим, что потребность в исследовании К. Д. диктовалась возможностью исследовать ВСП на протяжении всех трех периодов годового цикла, включая переходный период, который обычно проходит в домашних условиях, а также возможностью точной фиксации объема и интенсивности тренировочных и соревновательных нагрузок на примере спортсмена К. Д., что позволяло оценить зависимость медиан показателей ВСП от тренировочной нагрузки.

Учебно-тренировочные сборы (УТС) и соревнования у ЭЛРТ, в том числе у К. Д., проводились в разных регионах России и за ее пределами, о чем сообщалось ранее (Катаев и др. 2023а).

Кроме ЭЛРТ, с июня по ноябрь 2023 года, т. е. в подготовительном периоде, были исследованы 11 лыжников-гонщиков, имеющих первый или второй взрослый разряд, относящихся к возрастной категории «старшие юноши», т. е. 17–18 лет, члены юношеской команды Республики Татарстан (далее — ЮЛРТ) со стажем занятий лыжными гонками от пяти до семи лет. УТС этой группы проходили в июне на базе отдыха «Яльчик» (Марий Эл); в июле — в п. Мирный (Татарстан); в августе — в п. Домбай (Карачаево-Черкесия) на высоте 1600 м; в сентябре и в октябре — в п. Мирный (Татарстан); в первой половине ноября — в центре зимних видов спорта «Жемчужина Сибири» (Тюменская область), а во второй — в лыжном комплексе им. Р. Сметаниной (Коми). Длительность подготовительного периода у ЭЛРТ и ЮЛРТ составляла шесть месяцев (июнь — ноябрь, соответственно в 2019 году и в 2023 году),

т. е. по продолжительности и целям была одинаковой. В каждом месяце проводилось два или три микроцикла (недели) тренировок. Каждый цикл состоял из пяти тренировочных дней — (по две тренировки в день и утренняя зарядка), одного разгрузочного дня, т. е. одна тренировка в день, и одного выходного дня, т. е. без тренировок. В промежутках между очередными УТС, длительность которых составляла одну-две недели, все лыжники ежедневно самостоятельно проводили по одной тренировке в день в домашних условиях, т. е. в г. Казани.

Оценку объема и мощности тренировочных нагрузок у К. Д. проводили за каждый тренировочный день, в том числе предшествующий регистрации ВСР, с помощью пульсометра POLAR 430, оснащенного GPS-датчиком (POLAR, Финляндия). Объем нагрузок рассчитывали как продолжительность тренировочных и соревновательных нагрузок с учетом «рабочего» пульса. В спортивной практике принято выделять пять зон рабочего пульса. Интенсивность первой-третьей зон — это интенсивность нагрузки, при которой рабочий пульс находится в пределах 50–80% от максимального для данного спортсмена ($ЧСС_{\text{макс}}$), т. е. это зоны аэробного энергообеспечения, а четвертая и пятая зоны (рабочий пульс выше 80% $ЧСС_{\text{макс}}$) — это зоны анаэробного энергообеспечения (Есева и др. 2018). 93,5% времени тренировок К. Д. выполнял с интенсивностью первой-третьей зон, а 6,5% — с интенсивностью четвертой-пятой зон. Объем тренировочных и соревновательных нагрузок выражался как общая продолжительность нагрузки (мин/день), выполняемой во всем диапазоне рабочего пульса, т. е. во всех пяти зонах, и обозначался как $ОПН_{1-5}$. Медиана $ОПН_{1-5}$, т. е. медиана преимущественно аэробной нагрузки, у К. Д. была максимальна в подготовительный период (178,5 мин за день), меньше — в соревновательный период (131,0 мин за день) и еще меньше — в переходный период (99,5 мин/день). Объем нагрузки в абсолютных значениях у К. Д. за подготовительный период составил, судя по километражу, 5278 км, $ОПН_{1-5}$ — 375,5 ч, а средняя скорость тренировочного бега составила 14,2 км/ч. У лидера команды ЮАРТ километраж в подготовительный период 2023 года составил 3495 км, $ОПН_{1-5}$ — 371 ч, а средняя скорость бега — 9,4 км/ч (зависимость величин показателей ВСР от объема нагрузки у ЮАРТ не рассчитывалась, так как не стояла такая задача).

У всех исследуемых, т. е. у ЭЛРТ, у К. Д. и у ЮАРТ почти ежедневно, или через день в условиях клиностаза, т. е. в положении «лежа на спине», после ночного сна, до завтрака, в комфортных условиях К. Д. проводил пятиминутную кардиоинтервалографию (КИГ), используя систему «ВНС-Микро» с программным обеспечением «Полиспектр» («Нейрософт», Россия).

Были проанализированы общепринятые восемь спектральных и семь временных параметров ВСР. Среди спектральных показателей ВСР — это общая мощность спектра (total power, TP, mc^2); абсолютная мощность (mc^2) быстрых (HF-), медленных (LF-) и очень медленных (VLF-) волн (далее — AMHF, AMLF и AMVLF); отношение AMLF/AMHF; относительная мощность HF-, LF- и VLF-волн, выраженная в процентах к TP (далее — HF%, LF% и VLF%). Среди временных показателей оценивали длительность нормальных интервалов R-R (RRNN, мс), аналогом чего является ЧСС (уд/мин); отношение последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс, в процентах к общему числу нормальных (NN) интервалов R-R (pNN50%); квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD, мс); стандартное отклонение всех интервалов NN (SDNN, мс); вариационный размах (MxDMn, мс), т. е. разность между максимальным и минимальным интервалами R-R, а также стресс-индекс (SI, усл. ед.), или индекс напряжения, который рассчитывали по формуле:

$$ИН = АМо / Мо \times 2MxDMn,$$

где АМо — амплитуда моды, т. е. наиболее часто встречающееся значение интервала R-R ЭКГ, выраженное в % от всех интервалов R-R; Мо — абсолютное значение моды (с), а MxDMn — вариационный размах, т. е. разница между максимальным и минимальным значениями интервалов R-R (с).

Оценка величин этих показателей формировалась путем суммирования результатов отдельных исследований в каждом месяце соответствующего периода. У лыжника-гонщика К. Д. всего выполнено 217 саморегистраций КИГ (в подготовительном периоде — 84, в соревновательном — 74, в переходном — 59). У остальных членов ЭЛРТ сделано 106 регистраций КИГ (в подготовительном периоде — 62 и в соревновательном — 44). У ЮАРТ сделана 141 регистрация КИГ, все в подготовительном периоде.

Значения величин показателей КИГ рассчитывали для каждого периода годовичного цикла, выражая их в виде медианы, 25 и 75 центилей (Гланц 1998). Аналогично рассчитывали медианы, 25 и 75 центилей для объема тренировочных нагрузок. При оценке различий использовали критерий Манна — Уитни, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$ (Гланц 1998). Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена проводили непараметрическим методом (Гланц 1998), считая их значимыми при $p < 0,05$ (Гланц 1998). Расчеты проводили с использованием программы BioStat 2009 Professional. 5.8.4. (фирма Analyst Soft). Исследования были одобрены локальным биоэтическим комитетом Вятского государственного университета (протокол № 1 от 20.01.2020).

Результаты

Зависимость медиан показателей клино-ВСП у ЭЛРТ от периодов годовичного цикла (подготовительного, соревновательного и переходного)

Как отмечалось выше, объем нагрузки, выраженный как продолжительность тренировок за тренировочный день, судя по данным К. Д., был максимален в подготовительном периоде (178 мин/день), ниже — в соревновательном (131 мин/день) и еще ниже в переходном (99 мин/день). Анализ показателей клино-ВСП у К. Д. и у ЭЛРТ выявил, что имеется ряд небольших, но статистически значимых различий между периодами по величине показателей ВСП (табл. 1, рис. 1).

Табл. 1. Медиана, 25 и 75 центили общей продолжительности нагрузки (ОПН₁₋₃) и показателей клино-ВСП у элитного лыжника К. Д. в течение трех периодов годового цикла и у членов ЭЛРТ в течение двух периодов подготовки

Показатели	Подготовительный период (1)	Соревновательный период (2)	Переходный период (3)
Лыжник-гонщик К. Д.			
ОПН ₁₋₃ , мин/день	178 (113/236)	131 (92/175) ¹	99 (67/125) ^{1,2}
TP, мс ²	9473 (6685/11037)	8047 (6940/9616)	6961 (5349/8416) ^{1,2}
AMHF, мс ²	3793 (2860/4579)	3519 (2805/4071)	3371 (2387/3896) ¹
AMLF, мс ²	1962 (1307/2814)	2032 (1570/2619)	1480 (1072/2097) ^{1,2}
AMVLF, мс ²	2818 (2075/3874)	2622 (2023/3800)	1874 (1374/2582) ^{1,2}
AMLF/AMHF, усл. ед.	0,55 (0,39/0,66)	0,64 (0,46/0,74)	0,46 (0,35/0,59) ²
HF, %	44,7 (35/52)	41,7 (34/48)	47,3 (41/52) ²
LF, %	22,5 (18/26)	24,5 (20/29) ¹	21,7 (19/27)
VLF, %	32,6 (24/39)	32,8 (26/40)	27,7 (22/36) ^{1,2}
RRNN, мс	1497 (1453/1540)	1477 (1412/1523) ¹	1467 (1398/1502) ¹
ЧСС, уд/мин	40,0 (38/41)	40,6 (39/42)	40,8 (39/42) ¹
pNN50, %	70,5 (66/73)	68,8 (62/71) ¹	68,9 (65/72)
RMSSD, мс	108 (97/120)	101 (94/111) ¹	96 (91/107) ¹
SDNN, мс	92 (84/104)	90 (81/101)	77 (73/87) ^{1,2}
MxDMn, мс	549 (439/609)	509 (421/606)	403 (348/463) ^{1,2}
SI, усл. ед.	13,2 (10/18)	15,6 (12/20)	22,1 (16/25) ^{1,2}
ЭЛРТ (n = 8, в том числе К. Д.)			
TP, мс ²	9923 (6658/14428)	7864 (6855/9396) ¹	—
AMHF, мс ²	4082 (2576/6335)	3077 (2054/4021) ¹	—
AMLF, мс ²	2057 (1119/3202)	1728 (1278/2733)	—
AMVLF, мс ²	3138 (1818/5611)	2754 (2074/4156)	—
AMLF/AMHF, усл. ед.	0,50 (0,34/0,65)	0,65 (0,44/0,80) ¹	—
HF, %	43,6 (32/52)	37,2 (28/45) ¹	—
LF, %	19,9 (14/25)	22,7 (17/29) ¹	—
VLF, %	34,1 (24/45)	38,5 (30/48)	—
RRNN, мс	1430 (1291/1515)	1490 (1405/1523) ¹	—
ЧСС, уд/мин	42,0 (39/46)	40,2 (39/42) ¹	—
pNN50, %	68,8 (58/75)	65,1 (58/70) ¹	—

Табл. 1. Продолжение

Показатели	Подготовительный период (1)	Соревновательный период (2)	Переходный период (3)
RMSSD, мс	110 (92/135)	96 (86/105) ¹	–
SDNN, мс	99 (84/123)	87 (79/95) ¹	–
MxDMn, мс	562 (451/636)	485 (406/564) ¹	–
SI, усл. ед.	13,7 (10/20)	17,9 (12/22) ¹	–

Примечание: ЭЛРТ в переходный период не исследовались. ¹ и ² — статистически значимые различия ($p < 0,05$) с подготовительным периодом (1) и с соревновательным периодом (2). Расшифровка показателей дана в разделе «Методика».

Table 1. Median (25th–75th centiles) of total load duration (TLD₁₋₅) and clinostatic HRV parameters for skier K. D. across three phases of annual training cycle and ELRT₁₋₅ members during two training phases

Parameter	Preparatory phase (1)	Competitive phase (2)	Transitional phase (3)
Cross-country skier K. D.			
TLD ₁₋₅ , min/day	178 (113/236)	131 (92/175) ¹	99 (67/125) ^{1,2}
TP, ms ²	9473 (6685/11037)	8047 (6940/9616)	6961 (5349/8416) ^{1,2}
AMHF, ms ²	3793 (2860/4579)	3519 (2805/4071)	3371 (2387/3896) ¹
AMLF, ms ²	1962 (1307/2814)	2032 (1570/2619)	1480 (1072/2097) ^{1,2}
AMVLF, ms ²	2818 (2075/3874)	2622 (2023/3800)	1874 (1374/2582) ^{1,2}
AMLF/AMHF, conv. un.	0.55 (0.39/0.66)	0.64 (0.46/0.74)	0.46 (0.35/0.59) ²
HF, %	44.7 (35/52)	41.7 (34/48)	47.3 (41/52) ²
LF, %	22.5 (18/26)	24.5 (20/29) ¹	21.7 (19/27)
VLF, %	32.6 (24/39)	32.8 (26/40)	27.7 (22/36) ^{1,2}
RRNN, ms	1497 (1453/1540)	1477 (1412/1523) ¹	1467 (1398/1502) ¹
Heart rate, bpm	40.0 (38/41)	40.6 (39/42)	40.8 (39/42) ¹
pNN50, %	70.5 (66/73)	68.8 (62/71) ¹	68.9 (65/72)
RMSSD, ms	108 (97/120)	101 (94/111) ¹	96 (91/107) ¹
SDNN, ms	92 (84/104)	90 (81/101)	77 (73/87) ^{1,2}
MxDMn, ms	549 (439/609)	509 (421/606)	403 (348/463) ^{1,2}
SI, conv. un.	13.2 (10/18)	15.6 (12/20)	22.1 (16/25) ^{1,2}
ELRT (n = 8, including K. D.)			
TP, ms ²	9923 (6658/14428)	7864 (6855/9396) ¹	–
AMHF, ms ²	4082 (2576/6335)	3077 (2054/4021) ¹	–
AMLF, ms ²	2057 (1119/3202)	1728 (1278/2733)	–
AMVLF, ms ²	3138 (1818/5611)	2754 (2074/4156)	–
AMLF/AMHF, conv. un.	0.50 (0.34/0.65)	0.65 (0.44/0.80) ¹	–
HF, %	43.6 (32/52)	37.2 (28/45) ¹	–
LF, %	19.9 (14/25)	22.7 (17/29) ¹	–
VLF, %	34.1 (24/45)	38.5 (30/48)	–
RRNN, ms	1430 (1291/1515)	1490 (1405/1523) ¹	–
Heart rate, bpm	42.0 (39/46)	40.2 (39/42) ¹	–
pNN50, %	68.8 (58/75)	65.1 (58/70) ¹	–
RMSSD, ms	110 (92/135)	96 (86/105) ¹	–
SDNN, ms	99 (84/123)	87 (79/95) ¹	–
MxDMn, ms	562 (451/636)	485 (406/564) ¹	–
SI, conv. un.	13.7 (10/20)	17.9 (12/22) ¹	–

Note: ELRT data were not collected during the transition phase. Superscripts ¹ and ² indicate statistically significant differences (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$) vs. preparatory phase (1) and vs. competitive phase (2). See Methodology section for full parameter definitions.

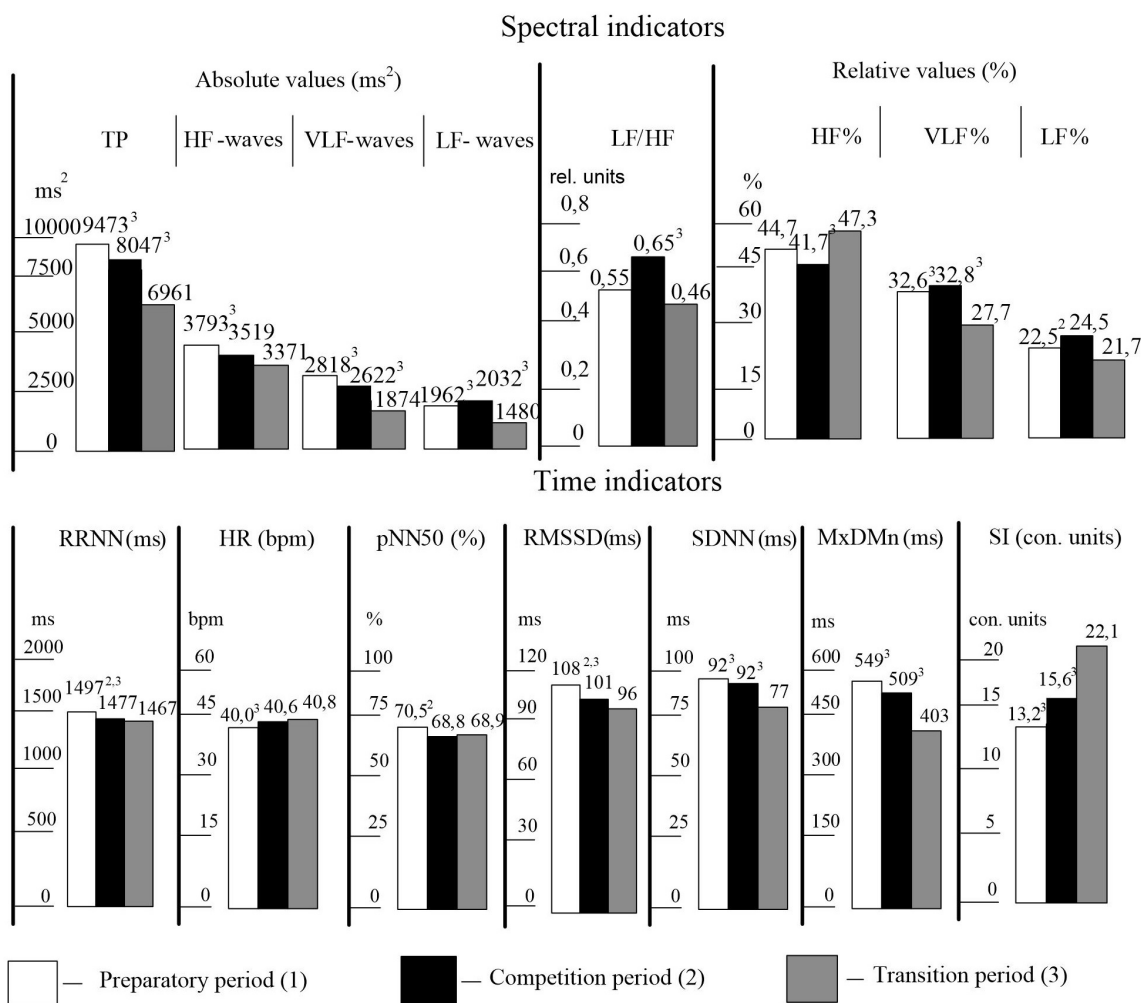


Рис. 1. Медианы спектральных (верхний ряд) и временных (нижний ряд) показателей ВСР (по данным кардиоинтервалографии) у элитного лыжника-гонщика К. Д. в условиях клиностаза. ² или ³ — различия с соревновательным (2) или с переходным (3) периодом статистически значимы по критерию Манна — Уитни, $p < 0,05$

Fig. 1. Training-phase-dependent changes in spectral (top) and temporal (bottom) heart rate variability parameters measured by cardiointervalography in elite skier K. D. during clinostasis. ² or ³ indicate statistically significant differences versus competitive (2) or transitional (3) phases (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$)

В частности, у К. Д., у которого регистрация ВСР проводилась во всех трех периодах, медианы десяти показателей ВСР имели минимальные значения в переходном периоде, при котором объем нагрузок был минимален. Это TP*, HF*, LF*, VLF*, LF/HF*, VLF%, RRNN*, RMSSD*, SDNN* и MxDMn* (* — различия с другими периодами статистически значимы), а максимальные значения медиан в переходном периоде отмечены для HF%* и для SI*. Косвенно это указывает на то, что почти двукратное снижение тренировочных нагрузок в переходном периоде уменьшает активность ПО АНС и, вероятно, синтез НН-АХ кардиомиоцитами. Показано, что в подготовительном периоде медианы трех показателей были статически значимо выше, чем в соревновательном периоде — RRNN*,

pNN50%* и RMSSD*, а медиана LF%* была ниже; но для остальных 11 показателей ВСР различия между этими периодами были статистически незначимы. Следовательно, относительно небольшое снижение (на 23%) продолжительности нагрузок в соревновательном периоде (131 мин/день против 178 мин/день) у К. Д. не отразилось существенно на активности ПО АНС (и, вероятно, на синтезе НН-АХ), но эти данные свидетельствуют о повышении активности СО АНС у К. Д. в соревновательном периоде, что трактуется нами как следствие формирования чувства тревожности за результат выступления на соревнованиях.

При анализе показателей ВСР, зарегистрированных у ЭЛРТ в подготовительном и соревновательном периодах, установлено (табл. 1,

рис. 2), что медианы их показателей ВСР были такими же, как у К. Д. Это говорит о правомерности экстраполяции результатов исследования К. Д. на всех ЭЛРТ.

Установлено, что у ЭЛРТ в подготовительном периоде медианы девяти показателей ВСР (TP*, HF*, LF, VLF, HF%, pNN50%, RMSSD*, SDNN* и MxDMn*) были выше, чем в соревновательном периоде, а медианы пяти показателей (LF/HF*, LF%, VLF%, RRNN* и SI*) были ниже (* — различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Несмотря на выявленные статистически значимые изменения медиан ряда показателей ВСР у К. Д. и у ЭЛРТ в годовом цикле, мы заключаем, что медианы показателей клино-ВСР, отражающие активность ПО АНС, относительно постоянны на протяжении годичного цикла и, как будет показано ниже, даже в переходный

период они остаются намного выше, чем у менее квалифицированных или начинающих лыжников, и выше, чем у элитных представителей других видов спорта, не требующих высокой выносливости, и выше, чем у спортсменов. Все это говорит о том, что у элитных лыжников на протяжении всего годового цикла имеет место доминирование активности ПО АНС, что, вероятно, обусловлено и высоким уровнем синтеза НН-АХ кардиомиоцитами.

Зависимость величины показателей клино-ВСР от объема тренировочных и соревновательных нагрузок (на примере элитного лыжника К. Д.)

Корреляционный анализ зависимости показателей клино-ВСР от объема тренировочных/соревновательных нагрузок (в целом, по годо-

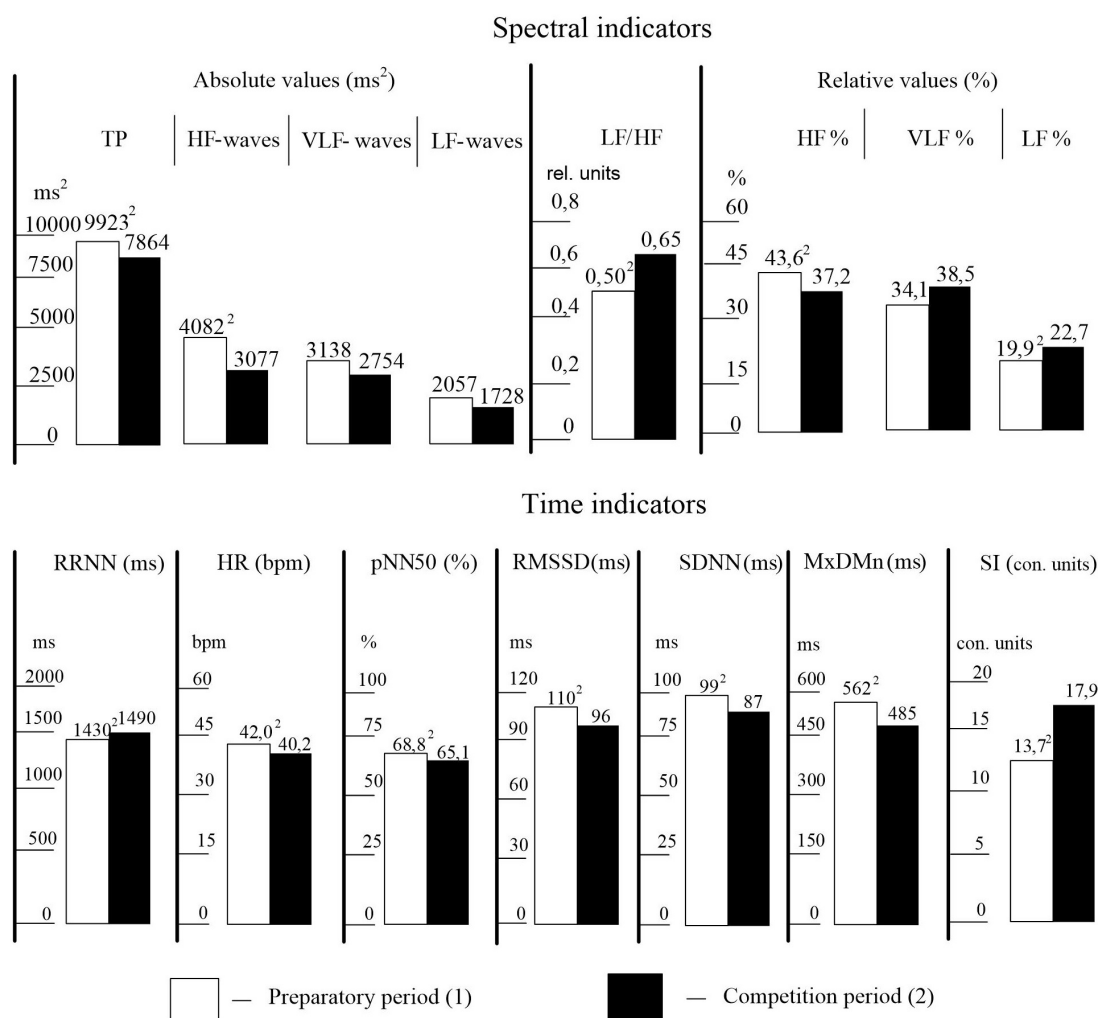


Рис. 2. Медианы спектральных (верхний ряд) и временных (нижний ряд) показателей ВСР (по данным кардиоинтервалографии) у элитных лыжников команды РТ в условиях клиностаза. ² — различия с соревновательным (2) периодом статистически значимы по критерию Манна — Уитни, $p < 0,05$

Fig. 2. Training-phase-dependent changes in spectral (top) and temporal (bottom) heart rate variability parameters measured by cardiointervalography in elite Republic of Tatarstan skiers during clinostasis. ² indicates statistically significant difference versus competitive (2) phase (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$)

вому циклу, показал (табл. 2), что у К. Д. с повышением общей продолжительности нагрузок (ОПН₁₋₅) возрастает главным образом активность ПО АНС и в меньшей степени — активность СО АНС.

Действительно (табл. 2), о повышении активности ПО АНС говорит тот факт, что с увеличением общей продолжительности нагрузок (ОПН₁₋₅) возрастают медианы ТР (коэффициент ранговой корреляции Спирмена +0,22); AMHF (+0,20); AMVLF (+0,18); RMSSD (+0,22); SDNN (+0,26); MxDMn (+0,26), но снижается медиана SI (–0,22). А о повышении активности симпатического отдела (СО) АНС говорит положительная корреляция медианы AMLF с продол-

жительностью нагрузки (+0,21). Необходимо отметить, что указанные величины коэффициента Спирмена отражают слабую связь, хотя она статистически значима.

Анализ наличия корреляционной зависимости показателей клино-ВСР от ОПН₁₋₅ по каждому из трех периодов у К. Д. показал, что статистически значимые зависимости выявлены только для подготовительного периода (табл. 2), в том числе лишь для AMHF (+0,21), pNN50% (+0,28) и RMSSD (+0,32). Это подтверждает представление о том, что тренировочные нагрузки у лыжников повышают влияние ПО АНС на сердце, в том числе, вероятно, и за счет роста синтеза НН-АХ.

Табл. 2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для зависимости соответствующего показателя клино-ВСР от общей продолжительности тренировочных/соревновательных нагрузок (ОПН₁₋₅, мин/день) в подготовительном (1-м), соревновательном (2-м) и переходном (3-м) периодах у элитного лыжника-гонщика К. Д.

Показатели	Периоды			Годовой сезон (2019/2020)
	1-й	2-й	3-й	
ОПН ₁₋₅	178,5 (113,8/236,0)	131,0 (92,0/175,5)	99,5 ^{1,2} (67,5/125,0)	131,0 (85,0/184,0)
ТР, мс ²	0,10	0,13	0,10	0,22*
AMHF, мс ²	0,21*	0,07	0,14	0,20*
AMLF, мс ²	0,08	0,20	0,23	0,21*
AMVLF, мс ²	0,05	0,18	–0,06	0,18*
HF, %	0,12	–0,17	0,03	–0,05
LF, %	0,00	0,17	0,23	0,08
VLF, %	–0,03	0,11	–0,17	0,05
AMLF/AMHF усл. ед.	–0,11	0,22	0,20	0,10
SI, усл. ед.	–0,03	0,01	–0,08	–0,22*
RRNN, мс	0,10	–0,17	0,00	0,09
pNN50, %	0,28*	–0,05	–0,20	0,09
RMSSD, мс	0,32*	–0,02	–0,02	0,22*
SDNN, мс	0,19	0,14	–0,04	0,26*
MxDMn, мс	0,17	0,06	0,10	0,26*

Примечание: 1) для ОПН₁₋₅ даны медиана и 25/75 центили, цифры в верхнем регистре — статистически значимое различие с 1 и 2 периодом по критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$); 2) * — значение коэффициента Спирмена статистически значимо ($p < 0,05$).

Table 2. Spearman's rank correlation coefficients between clinostatic HRV parameters and total training/competition load duration (TLD₁₋₅, min/day) in elite cross-country skier K. D. across three training phases: preparatory (1), competitive (2), and transitional (3)

Parameter	Phase			Season (2019/2020)
	1 st	2 nd	3 rd	
TLD ₁₋₅ , min/day	178.5 (113.8/236.0)	131.0 (92.0/175.5)	99.5 ^{1,2} (67.5/125.0)	131.0 (85.0/184.0)
TP, ms ²	0.10	0.13	0.10	0.22*
AMHF, ms ²	0.21*	0.07	0.14	0.20*
AMLF, ms ²	0.08	0.20	0.23	0.21*

Table 2. Completion

Parameter	Phase			Season (2019/2020)
	1 st	2 nd	3 rd	
AMVLF, ms ²	0.05	0.18	−0.06	0.18*
HF, %	0.12	−0.17	0.03	−0.05
LF, %	0.00	0.17	0.23	0.08
VLF, %	−0.03	0.11	−0.17	0.05
AMLF/AMHF, conv. un.	−0.11	0.22	0.20	0.10
SI, conv. un.	−0.03	0.01	−0.08	−0.22*
RRNN, ms	0.10	−0.17	0.00	0.09
pNN50, %	0.28*	−0.05	−0.20	0.09
RMSSD, ms	0.32*	−0.02	−0.02	0.22*
SDNN, ms	0.19	0.14	−0.04	0.26*
MxDMn, ms	0.17	0.06	0.10	0.26*

Note: TLD₁₋₅ data represent median (25th–75th centiles). Superscript numerals indicate statistically significant differences vs. phase 1 or 2 (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$). Asterisk denotes significant Spearman's rank correlation coefficients (* $p < 0.05$).

Сравнение медиан показателей клино-ВСП между ЭЛРТ и ЮЛРТ, зарегистрированных в подготовительном периоде

Установлено (табл. 3, рис. 3), что в подготовительном периоде у ЭЛРТ медианы TP, AMHF, AMVLF, HF%, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN и MxDMn были выше ($p < 0,05$), а медианы AMLF, LF%, AMLF/AMHF, ЧСС и SI — ниже ($p < 0,05$), чем у ЮЛРТ. И лишь различия медианы VLF% были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Эти данные подтверждают сделанный нами ранее вывод о том, что высокая активность ПО АНС (и вероятно, более высокий уровень синтеза НН-АХ) характерна для элитных лыжников-гонщиков (Катаев и др. 2023a; 2023b; 2023c; 2023d; 2024a; 2024b; 2024c; 2024d; Kataev et al. 2023; 2024a; 2024b). Они говорят о том, что для достижения высокого уровня синтеза НН-АХ требуются годы (13–20 лет) постоянных тренировок на выносливость, в то время как пяти-семилетний стаж (как у ЮЛРТ) еще недостаточен для этого.

По нашим неопубликованным данным, на протяжении шестимесячного подготовительного периода у ЭЛРТ медианы шести показателей ВСП (TP, LF%, pNN50%, SDNN, MxDMn и SI) не меняются, медианы семи показателей (AMHF, AMVLF, VLF%, AMLF, AMVLF/AMHF, ЧСС и RMSSD) снижаются, а медианы HF% и RRNN возрастают. Но у ЮЛРТ на протяжении подготовительного периода меняются лишь три показателя (LF%, HF% и AMLF/AMHF), в частности, медиана HF% снижалась, а медианы LF%

и AMLF/AMHF возрастали. Эти данные указывают на различие между ЭЛРТ и ЮЛРТ в ответе со стороны реакции сердца на нагрузки. Заслуживает внимания тот факт, что у ЭЛРТ изменения медиан AMLF, LF% и AMLF/AMHF, отражающих активность СО АНС, были менее выражены, чем у ЮЛРТ. Так, у ЭЛРТ медиана AMLF возрастала с 2300 мс² (июнь) до 2912 мс² в августе; т. е. на 26,7% ($p > 0,05$), причем в ноябре она даже снижалась до 1360 мс² ($p < 0,05$), а у ЮЛРТ она возрастала с 1740 мс² (в июне) до 3037 мс² (в ноябре), т. е. на 77,4%. Мы не исключаем, что в условиях клиностаза высокая активность ПО АНС и высокий уровень продукции НН-АХ, характерные для ЭЛРТ, подавляют влияние СО АНС на деятельность сердца в большей степени, чем у ЮЛРТ, у которых интенсивность синтеза НН-АХ, вероятно, ниже, чем у ЭЛРТ. Этот вывод подтверждается и тем, что в целом, за весь подготовительный период, как отмечалось выше, медианы AMLF, LF%, AMLF/AMHF, ЧСС и SI были выше у ЮЛРТ, чем у ЭЛРТ. Таким образом, выявлена способность ПО АНС и, вероятно, НН-АХ снижать активность СО АНС в условиях клиностаза. Как известно, АХ, выделяемый из терминалей вагуса, а также НН-АХ снижают выделение норадреналина из симпатических терминалей сердца за счет активации пресинаптических M₂-XP (Roy et al. 2013; 2015), а также уменьшают эффективность активации бета₁-АР (Wang et al. 2002). Возможно, по этой причине при регистрации клино-ВСП у ЭЛРТ не наблюдается высокой активности СО АНС, хотя в процессе лыжной

Табл. 3. Средние арифметические или медианы показателей КИГ у спортсмена К. Д., у элитных лыжников-гонщиков (ЭЛРТ) и у юношей лыжников-разрядников (ЮЛРТ), а также данные Шлык Н. И. у спортсменов различных видов спорта

Показатели ВСР, ед. изм.	Собственные данные			Типы ВРСД (Шлык и др., 2012)			
	К. Д.	ЭЛРТ	ЮЛРТ	I	II	III	IV
TP, мс ²	6450–11099	7820–11201	7101–8520	1810	1128	4972	9559
AMHF, мс ²	2478–4930	2895–5142	1541–3747	549	456	1894	3736
AMVLF, мс ²	1711–3361	1711–3726	1849–2764	329,3	125,7	681	1220
AMLF, мс ²	1107–2912	1316–2912	1526–3037	582,9	342,3	1655	3403
HF, %	34,1–53,4	33,7–56,5	21,2–43,6	29	41,9	39,5	41,4
VLF, %	24,1–49,1	25,0–40,0	28,7–35,5	20,5	12,0	13,5	12,2
LF, %	16,2–25,8	16,3–24,9	24,3–37,7	32,3	27,9	30,7	34,0
AMLF/AMHF, усл. ед.	0,34–0,73	0,34–0,77	0,59–1,3	1,06	0,75	0,83	0,91
RRNN, мс или ЧСС, уд/мин	1260–1539 или 39,0–47,7	1339–1506 или 39,8–44,7	1007–1112 или 54,0–59,5	888	879	1036	1116
pNN50, %	63,9–72,9	62,6–71,4	44,0–51,7	17,6	13,3	46,7	68,1
RMSSD, мс	95–119	92–129	70–81	37,5	32,7	75,7	127
SDNN, мс	76–105	85–112	85–94	42,1	33,9	73,1	116,7
MxDMn, мс	367–605	436–584	446–503	212	172,6	359	544
SI, усл. ед.	11,2–22,1	12,1–20,7	21,3–28,7	170,8	289,6	49	16,8

Примечание: для спортсмена К. Д. взяты данные с учетом трех периодов, для ЭЛРТ — двух периодов, для ЮЛРТ — только подготовительного периода, по данным Шлык с соавторами (2012) — данные по всем четырем типам регуляции сердечного ритма у спортсменов 10 видов спорта.

Table 3. Cardiointervalography measures in skiers: Individual (K. D.), elite (ELRT), and junior (YLRT) athlete data compared with multi-sport reference values (N. I. Shlyk)

HRV parameters, unit of measure- ment	Our data			Types of ARCA (Shlyk et al. 2012)			
	K. D.	ELRT	YLRT	I	II	III	IV
TP, ms ²	6450–11099	7820–11201	7101–8520	1810	1128	4972	9559
AMHF, ms ²	2478–4930	2895–5142	1541–3747	549	456	1894	3736
AMVLF, ms ²	1711–3361	1711–3726	1849–2764	329.3	125.7	681	1220
AMLF, ms ²	1107–2912	1316–2912	1526–3037	582.9	342.3	1655	3403
HF, %	34.1–53.4	33.7–56.5	21.2–43.6	29	41.9	39.5	41.4
VLF, %	24.1–49.1	25.0–40.0	28.7–35.5	20.5	12.0	13.5	12.2
LF, %	16.2–25.8	16.3–24.9	24.3–37.7	32.3	27.9	30.7	34.0
AMLF/AMHF, conv. un.	0.34–0.73	0.34–0.77	0.59–1.3	1.06	0.75	0.83	0.91
RRNN, ms or Heart rate, bpm	1260–1539 or 39.0–47.7	1339–1506 or 39.8–44.7	1007–1112 or 54.0–59.5	888	879	1036	1116
pNN50, %	63.9–72.9	62.6–71.4	44.0–51.7	17.6	13.3	46.7	68.1
RMSSD, ms	95–119	92–129	70–81	37.5	32.7	75.7	127
SDNN, ms	76–105	85–112	85–94	42.1	33.9	73.1	116.7
MxDMn, ms	367–605	436–584	446–503	212	172.6	359	544
SI, conv. un.	11.2–22.1	12.1–20.7	21.3–28.7	170.8	289.6	49	16.8

Note: the data covers all three training phases for skier K. D; preparatory and competitive phases for ELRT; and preparatory phase only for YLRT. Reference data from (Shlyk et al. 2012) includes all four heart rate regulation types across 10 sport disciplines.

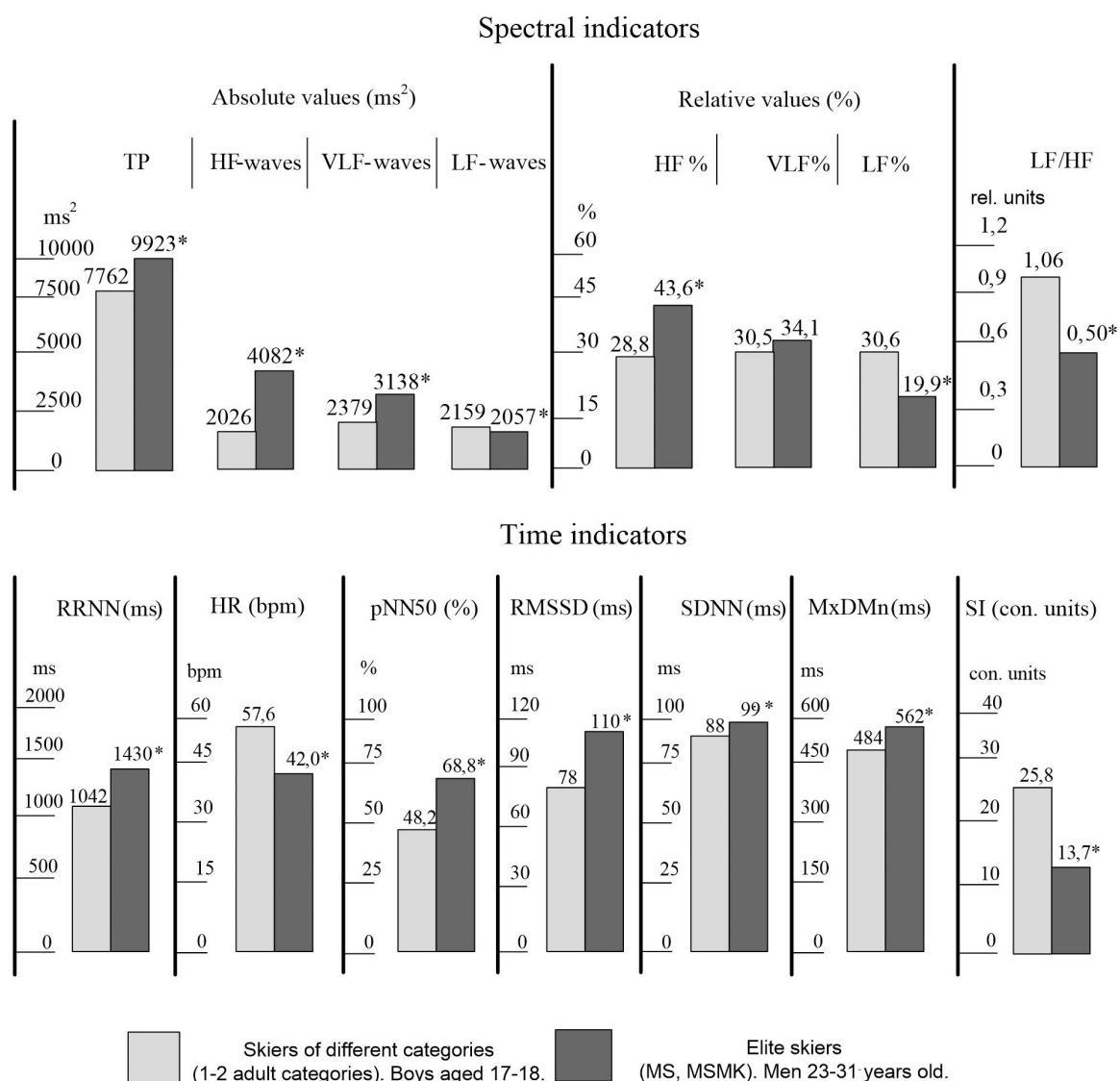


Рис. 3. Медианы спектральных (верхний ряд) и временных (нижний ряд) показателей ВСР (по данным кардиоинтервалографии у 11 юношей лыжников-разрядников и у 8 элитных лыжников команды РТ в подготовительный период в условиях клиностаза). * — различия между группами статистически значимы по критерию Манна — Уитни, $p < 0,05$

Fig. 3. Training-phase-dependent differences in spectral (top) and temporal (bottom) heart rate variability parameters measured by cardiointervalography during preparatory phase clinostasis. Comparison of young ($n = 11$) versus elite ($n=8$) Republic of Tatarstan skiers. Asterisk indicates statistically significant intergroup differences (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$)

гонки частота пульса у ЭЛРТ может достигать 176–200 уд/мин (Кучерова 2019; Kataev et al. 2024b). Полагаем, что выявленный феномен ярко демонстрирует различие между ЭЛРТ и ЮЛРТ по уровню синтеза НН-АХ. Не исключено, что низкая эффективность влияния ПО АНС на сердце в условиях покоя, в том числе по причине низкой интенсивности синтеза НН-АХ, может быть одной из причин пароксизмальной тахикардии у человека.

Сравнение величины показателей клино-ВСР элитных лыжников с данными литературы, касающимися аналогичных показателей клино-ВСР элитных и неэлитных лыжников, неспортсменов и представителей других видов спорта, не связанных с тренировками на выносливость

Для лучшего восприятия эти данные литературы представлены в таблицах 3–7.

Табл. 4. Средние арифметические или медианы показателей КИГ у элитных лыжников-гонщиков, биатлонистов или у элитных спортсменов на выносливость (по данным литературы)

Показатели ВСР	Элитные лыжники-гонщики, биатлонисты и спортсмены на выносливость						
	Лыжники-гонщики			Биатлонисты и другие			
	Литвин и др. 2012	Викулов и др. 2017	Schäfer et al. 2015	Кальсина и др. 2021	Литвин и др. 2020	Schmitt et al. 2013	Schmitt et al. 2020
TP, мс ²	12779	9709	–	5227–7058	5735	4942–7779	–
AMHF, мс ²	3391	–	–	2729–3098	1302	3742–2286	817–2910
AMVLF, мс ²	302	–	–	1154–2345	1288	–	–
AMLF, мс ²	3334	–	–	1343–1614	1290	1636–2398	1083–3653
HF, %	–	52,4	–	–	–	–	–
VLF, %	–	25,5	–	–	–	–	–
LF, %	–	22	–	–	–	–	–
AMLF/AMHF, усл. ед.	0,82	0,53	–	–	1,66	0,84–1,30	–
RRNN, мс или ЧСС, уд/мин	–	1034 или 58	1222–1236	–	–	55,3–63,3	33,5–44,4
pNN50, %	72	64,9	–	–	46	–	–
RMSSD, мс	125	–	72–74	–	69	–	31–114
SDNN, мс	125	100	98–99	–	–	–	–
MxDMn, мс	562	–	–	–	389	–	–
SI, усл. ед.	10,5	22,7	–	–	42	–	–

Table 4. Comparative cardiointervalography parameters in elite endurance athletes: mean values or medians from published studies of cross-country skiers, biathletes, and other endurance sport specialists

HRV parameters	Elite cross-country skiers, biathletes, and other endurance sport specialists						
	Cross-country skiers			Biathletes and other endurance sport specialists			
	Litvin et al. 2012	Vikulov et al. 2017	Schäfer et al. 2015	Kalsina et al. 2021	Litvin et al. 2020	Schmitt et al. 2013	Schmitt et al. 2020
TP, ms ²	12779	9709	–	5227–7058	5735	4942–7779	–
AMHF, ms ²	3391	–	–	2729–3098	1302	3742–2286	817–2910
AMVLF, ms ²	302	–	–	1154–2345	1288	–	–
AMLF, ms ²	3334	–	–	1343–1614	1290	1636–2398	1083–3653
HF, %	–	52.4	–	–	–	–	–
VLF, %	–	25.5	–	–	–	–	–
LF, %	–	22	–	–	–	–	–
AMLF/AMHF, conv. un.	0.82	0.53	–	–	1.66	0.84–1.30	–
RRNN, ms or Heart rate, bpm	–	1034 or 58	1222–1236	–	–	55.3–63.3	33.5–44.4
pNN50, %	72	64.9	–	–	46	–	–
RMSSD, ms	125	–	72–74	–	69	–	31–114
SDNN, ms	125	100	98–99	–	–	–	–
MxDMn, ms	562	–	–	–	389	–	–
SI, conv. un.	10.5	22.7	–	–	42	–	–

Табл. 5. Средние арифметические или медианы показателей КИГ у элитных спортсменов игровых видов спорта и у спортсменов силовых видов спорта (по данным литературы)

Показатели ВСП	Элитные представители других видов спорта									
	Хоккей, футбол и другие игровые виды спорта						Единоборства и силовые виды спорта			
	Калабин и др., 2024	Калабин, Михайлов 2023	Кудря 2009	Погодин, Алексанянц 2018	Михайлов 2017	Liao, Li 2022	Виколов и др. 2017	Кудря 2009	Калабин, Спицин 2011	Tian et al. 2013
TP, мс ²	9649	4802	8649	–	4446–8743	–	4668	2871	1042	1655
AMHF, мс ²	3050	2306	2724	3653	1400–2903	746–1300	–	903	307	1224
AMVLF, мс ²	1684	606	3616	1100	2073–2492	90–101	–	1158	343	112
AMLF, мс ²	2763	1267	2308	3530	824–1422	293–989	–	810	380	318
HF, %	37	–	–	–	32,7–34,4	–	43,1	–	–	–
VLF, %	24	–	–	–	36,7–38,8	–	28,3	–	–	–
LF, %	38	–	–	–	22,0–31,1	–	28,5	–	–	–
AMLF/AMHF, усл. ед.	1.34	0,81	1,13,	0,89	0,54–0,94	0,42–0,99	0,77	1,42	2,35	0.40
RRNN, мс или ЧСС, уд/мин	55	52,9	–	–	1025–1043	–	63,8	–	763	–
pNN50, %	44,7	38,7	–	67	36,8–51,6	18–22	41,5	–	5	–
RMSSD, мс	97	70	–	165	54–91	62–81	–	–	23	82
SDNN, мс	–	73	–	103	61–94	52–69	62	–	32	65
MxDMn, мс	474	365	–	–	–	–	–	–	–	–
SI, усл. ед.	39,2	55,7	–	74	–	–	39,6	–	400	–

Table 5. Mean and median values of HRV parameters from cardiointervalography studies comparing elite team sport athletes vs. power sport athletes (literature compilation)

HRV parameters	Elite representatives of other sports									
	Hockey, football, and other team sports						Martial arts and power sports			
	Kalabin et al. 2024	Kalabin, Mikhaylov 2023	Kudrya 2009	Pogodin, Aleksanyants 2018	Mikhailov 2017	Liao, Li 2022	Vikulov et al. 2017	Kudrya 2009	Kalabin et al. 2011	Tian et al. 2013
TP, ms ²	9649	4802	8649	–	4446–8743	–	4668	2871	1042	1655
AMHF, ms ²	3050	2306	2724	3653	1400–2903	746–1300	–	903	307	1224
AMVLF, ms ²	1684	606	3616	1100	2073–2492	90–101	–	1158	343	112
AMLF, ms ²	2763	1267	2308	3530	824–1422	293–989	–	810	380	318

Table 5. Completion

HRV parameters	Elite representatives of other sports									
	Hockey, football, and other team sports						Martial arts and power sports			
	Kalabin et al. 2024	Kalabin, Mikhaylov 2023	Kudrya 2009	Pogodin, Aleksanyants 2018	Mikhailov 2017	Liao, Li 2022	Vikulov et al. 2017	Kudrya 2009	Kalabin et al. 2011	Tian et al. 2013
HF, %	37	–	–	–	32.7– 34.4	–	43.1	–	–	–
VLF, %	24	–	–	–	36.7– 38.8	–	28.3	–	–	–
LF, %	38	–	–	–	22.0– 31.1	–	28.5	–	–	–
AMLF/AMHF, conv. un.	1.34	0.81	1.13	0.89	0.54– 0.94	0.42– 0.99	0.77	1.42	2.35	0.40
RRNN, ms or Heart rate, bpm	55	52.9	–	–	1025– 1043	–	63.8	–	763	–
pNN50, %	44.7	38.7	–	67	36.8– 51.6	18–22	41.5	–	5	–
RMSSD, ms	97	70	–	165	54–91	62–81	–	–	23	82
SDNN, ms	–	73	–	103	61–94	52–69	62	–	32	65
MxDMn, ms	474	365	–	–	–	–	–	–	–	–
SI, conv. un.	39.2	55.7	–	74	–	–	39.6	–	400	–

Табл. 6. Средние арифметические или медианы показателей КИГ у менее квалифицированных лыжников-гонщиков и биатлонистов, в том числе у начинающих лыжников, а также у представителей других видов спорта, тренирующихся на выносливость (по данным литературы)

Показатели BCP	Начинающие или менее квалифицированные лыжники-гонщики и биатлонисты, в том числе начинающие лыжники, а также представители других видов спорта, тренирующиеся на выносливость							
	Лыжники-гонщики					Биатлонисты и другие спортсмены, тренирующиеся на выносливость		
	Ефремова и др. 2015	Марков 2019	Литвин и др. 2012	Воронина, Сафарова 2008	Рудь и др., 2022	Литвин и др., 2020	Михайлов 2017	Oliveira-Silva et al. 2018
TP, мс ²	1797– 19027	4132–4578	5654–5957	–	3572	2681	3778	–
AMHF, мс ²	624–13160	1733–1819	1901–2974	4601	1190	803	713	–
AMVLF, мс ²	564–1554	514–550	1355–1411	1518	1120	456	1520	–
AMLF, мс ²	608–4313	1107–1241	1436–1544	2934	1260	1830	1298	–
HF, %	–	49–53	–	–	32,5	–	26,2	–
VLF, %	–	11–17	–	–	31,4	–	40,2	–
LF, %	–	33–34	–	–	35,9	–	34,2	–
AMLF/AMHF, усл. ед.	0,39– 1,02	0,62–0,77	0,53–0,96	–	1,18	2,77	1,2	1,03

Табл. 6. Продолжение

Показатели ВСП	Начинающие или менее квалифицированные лыжники-гонщики и биатлонисты, в том числе начинающие лыжники, а также представители других видов спорта, тренирующиеся на выносливость							
	Лыжники-гонщики					Биатлонисты и другие спортсмены, тренирующиеся на выносливость		
	Ефремова и др. 2015	Марков 2019	Литвин и др. 2012	Воронина, Сафарова 2008	Рудь и др., 2022	Литвин и др., 2020	Михайлов 2017	Oliveira-Silva et al. 2018
RRNN, мс или ЧСС, уд/мин	–	58–61	–	–	61	–	922	61
pNN50, %	12–65	–	32,5–58,3	23	–	17	24,3	–
RMSSD, мс	32–167	73–80	67–96	93	–	31	49	59
SDNN, мс	38–133	68–73	69–74	–	–	–	65	75
MxDMn, мс	–	–	–	–	–	221	–	–
SI, усл. ед.	20–125	34	35,5–49,4	32	–	161	–	–

Table 6. HRV parameters in non-elite endurance athletes: mean and median values from cardiointervalography studies of developing skiers, biathletes, and other endurance sports specialists (literature compilation)

HRV parameters	Developing skiers, biathletes, and other endurance sports specialists							
	Cross-country skiers					Biathletes and other endurance sports specialists		
	Efremova et al. 2015	Markov 2019	Litvin et al. 2012	Voronina, Safarova 2008	Rul et al. 2022	Litvin et al. 2020	Mikhailov 2017	Oliveira-Silva et al. 2018
TP, ms ²	1797–19027	4132–4578	5654–5957	–	3572	2681	3778	–
AMHF, ms ²	624–13160	1733–1819	1901–2974	4601	1190	803	713	–
AMVLF, ms ²	564–1554	514–550	1355–1411	1518	1120	456	1520	–
AMLF, ms ²	608–4313	1107–1241	1436–1544	2934	1260	1830	1298	–
HF, %	–	49–53	–	–	32.5	–	26.2	–
VLF, %	–	11–17	–	–	31.4	–	40.2	–
LF, %	–	33–34	–	–	35.9	–	34.2	–
AMLF/AMHF, conv. un.	0.39–1.02	0.62–0.77	0.53–0.96	–	1.18	2.77	1.2	1.03
RRNN, ms or Heart rate, bpm	–	58–61	–	–	61	–	922	61
pNN50, %	12–65	–	32.5–58.3	23	–	17	24.3	–
RMSSD, ms	32–167	73–80	67–96	93	–	31	49	59
SDNN, ms	38–133	68–73	69–74	–	–	–	65	75
MxDMn, ms	–	–	–	–	–	221	–	–
SI, conv. un.	20–125	34	35.5–49.4	32	–	161	–	–

Табл. 7. Средние арифметические или медианы показателей КИГ у начинающих или у менее квалифицированных представителей игровых видов спорта и силовых видов спорта (по данным литературы)

Показатели BCP	Начинающие или менее квалифицированные спортсмены других видов спорта				
	Футболисты и другие игровые виды спорта			Единоборства и силовые виды спорта	
	Жигалов 2021	Шангареева 2014	Погодин, Алекса́нянц 2018	Сарыг и др. 2015	Калабин и др. 2011
TP, мс ²	1075–13107	5347	–	6767	2021
AMHF, мс ²	399–5061	2366	681–1491	310	684
AMVLF, мс ²	68–1742	–	1176–1286	–	576
AMLF, мс ²	523–3460	1877	1327–1389	–	727
HF, %	–	–	–	–	–
VLF, %	–	–	–	–	–
LF, %	–	–	–	–	–
AMLF/AMHF, усл. ед.	0,47–2,76	1,1	0,89–2,05	1,59	1,32
RRNN, мс или ЧСС, уд/мин	59,5–102,5	56,1	–	942/63,6	805
pNN50, %	–	–	18–25	–	9
RMSSD, мс	28–123	–	63–92	78	37
SDNN, мс	–	–	69–78	76	46
MxDMn, мс	172–701	–	–	–	–
SI, усл. ед.	12–350	–	164–202	–	149

Table 7. HRV parameters in developing athletes: mean and median values from cardiointervalography studies of team sport and strength sport participants at sub-elite levels (literature compilation)

HRV param- eters	Developing athletes of other sports				
	Football and other team sports			Martial arts and power sports	
	Zhigalov 2021	Shangareeva 2014	Pogodin, Aleksanyants 2018	Saryg et al. 2015	Kalabin et al. 2011
TP, ms ²	1075–13107	5347	–	6767	2021
AMHF, ms ²	399–5061	2366	681–1491	310	684
AMVLF, ms ²	68–1742	–	1176–1286	–	576
AMLF, ms ²	523–3460	1877	1327–1389	–	727
HF, %	–	–	–	–	–
VLF, %	–	–	–	–	–
LF, %	–	–	–	–	–
AMLF/AMHF, conv. un.	0.47–2.76	1.1	0.89–2.05	1.59	1.32
RRNN, ms or Heart rate, bpm	59.5–102.5	56.1	–	942/63.6	805
pNN50, %	–	–	18–25	–	9
RMSSD, Ms	28–123	–	63–92	78	37
SDNN, ms	–	–	69–78	76	46
MxDMn, ms	172–701	–	–	–	–
SI, conv. un.	12–350	–	164–202	–	149

Отметим, что содержащиеся в таблицах сведения получены в разные периоды подготовки спортсменов и при использовании интервалокардиографов с различным программным обеспечением. Тем не менее этот анализ позволяет полагать (табл. 3 и 6), что у элитных лыжников-гонщиков (Викулов и др. 2017; Литвин и др. 2012), а также у элитных биатлонистов (Кальсина и др. 2021; Schmitt et al. 2013; 2021) показатели ВСР, отражающие активность ПО АНС, существенно выше, чем у менее квалифицированных лыжников (Воронина, Сафарова 2008; Ефремова и др. 2015; Марков 2019; Руль, Кудря 2022) и биатлонистов (Литвин и др. 2020). Они также были выше, чем у велосипедистов (Oliveira-Silva et al. 2018) (табл. 4) и легкоатлетов (Михайлов 2017) (табл. 6). Среди спортсменов игровых видов спорта (табл. 5 и 7) показатели ВСР, отражающие активность ПО АНС, были выше у элитных спортсменов (Калабин и др. 2024; Кудря 2009; Михайлов 2017; Погодин, Алексанянц 2018), чем у спортсменов более низкой квалификации (Жигало 2021; Погодин, Алексанянц 2018; Шангареева 2014). Но у спортсменов, занимающихся единоборствами, независимо от их квалификации, эти показатели ВСР были намного ниже (табл. 5, 7), чем у элитных лыжников-гонщиков или биатлонистов (Викулов и др. 2017; Сарыг и др. 2015; Tian et al. 2013). А самые низкие значения этих показателей ВСР характерны (табл. 5) для спортсменов, развивающих силу (Калабин, Спицин 2011; Кудря 2009), особенно для спортсменов высокой квалификации (Калабин, Спицин 2011). Все это подтверждает представление о том, что многолетние тренировки на выносливость год от года повышают активность ПО АНС, что, возможно, обусловлено постепенным повышением способности кардиомиоцитов синтезировать НН-АХ.

Обсуждение

Наше исследование показало, что у элитных лыжников медианы показателей клино-ВСР, отражающие активность ПО АНС и, вероятно, уровень синтеза НН-АХ, выше, чем у менее квалифицированных, а тем более у начинающих лыжников, а также, вероятно, выше, чем у элитных и неэлитных представителей других видов спорта и неспортсменов. В основе таких различий лежит многолетний тренировочный процесс на выносливость. Неслучайно победителями чемпионатов мира и зимних Олимпийских игр в лыжных гонках, а именно в лыжном марафоне на 50 км становятся спортсмены, средний возраст которых составляет 26–29 лет,

имеющие длительный стаж занятий этим видом спорта (Баталов и др. 2020), а в список 40 лучших лыжников-мужчин России попадают лишь 0,83% лыжников-гонщиков 15–16 лет (возрастная группа «средние юноши»), которые становились победителями и призерами всероссийских соревнований среди юношей 15–16 лет, и только 0,56% выступают на Кубке мира (Новикова и др. 2022). Это означает, что для достижения высоких результатов в лыжных гонках требуется такое обеспечение этой деятельности, которое бы препятствовало гибели кардиомиоцитов при высоком уровне энергозатрат. Именно таким компонентом обеспечения, вероятно, является АХ вагусного происхождения и НН-АХ, которые проявляют мощные антиапоптотические, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты (Braczko et al. 2024; Kakinuma 2021; Meng et al. 2021; Munasinghe et al. 2023; Oikawa et al. 2021; Rocha-Resende et al. 2021). Очевидно, что для становления синтеза НН-АХ кардиомиоцитами необходим длительный период тренировок на выносливость.

Нами показано, что для повышения активности ПО АНС и, следовательно, для синтеза НН-АХ имеет значение объем тренировочных нагрузок, так как показатели ВСР, отражающие активность ПО АНС, достигают максимальных значений в подготовительном периоде. Корреляционный анализ также выявил, что с повышением объема тренировочной нагрузки возрастают медианы TP, HF, LF, VLF, pNN50%, RMSSD, SDNN, MxDMn, отражающие активность ПО АНС и, вероятно, уровень синтеза НН-АХ. Очевидно, что величины этих показателей ВСР, зарегистрированные в условиях клиностаза у элитных лыжников, можно рассматривать как маркеры высокого уровня активности ПО АНС, обусловленные наличием синтеза НН-АХ кардиомиоцитами. Тот факт, что ряд спектральных показателей в годичном цикле у элитного лыжника может изменяться от периода к периоду, позволяет полагать, что такая динамика является следствием изменения интенсивности синтеза НН-АХ. Но с другой стороны, важно, что у элитных лыжников на протяжении годичного цикла показатели ВСР, отражающие активность ПО АНС, сохраняются на относительно высоком уровне даже в переходный период, в котором объем тренировочных нагрузок существенно снижен. Это является еще одним аргументом в пользу представления о природе спортивной ваготонии как следствии высокой активности ПО АНС и, вероятно, высокой интенсивности синтеза НН-АХ кардиомиоцитами. Другим важным аргументом в пользу такого

представления являются данные о том, что у пятикратного олимпийского чемпиона биатлониста Мартена Фуркада рост спортивных достижений ассоциирован с повышением у него величин таких показателей клино-ВСР, как AMHF, AMLF и RMSSD, и снижением ЧСС, а уменьшение у него спортивных достижений связано с противоположной динамикой указанных показателей (Schmitt et al. 2021). К этому можно добавить, что согласно нашим неопубликованным данным, у элитного лыжника К. Д. после вынужденного (из-за спортивной травмы ноги) прекращения тренировок в марте 2024 года медианы 13 показателей клино-ВСР из 15 (кроме LF% и AMLF/AMHF) к октябрю 2024 года снизились до уровня, характерного для спортсменов или для начинающих лыжников, что говорит о высокой скорости регрессии спортивной ваготонии.

Важным аргументом в пользу нашей гипотезы о природе спортивной ваготонии являются данные о врожденной способности синтезировать НН-АХ в сердце, что в литературе обозначается такими понятиями, как тонус АНС (ваготонический, симпатикотонический) или типы вегетативной регуляции сердечной деятельности (ВРСД). В частности, Шлык с соавторами (Шлык 2022; Шлык и др. 2012) выделяют центральный тип ВРСД (симпатикотонический) и автономный тип (парасимпатический). Эти авторы, как и их сторонники (Жигало 2021; Калабин и др. 2023; 2024; Литвин и др. 2020) полагают, что тип ВРСД не зависит от спортивной специализации и спортивного стажа, а определяется врожденными качествами. Однако мы не разделяем эти утверждения, хотя в целом поддерживаем представление Н. И. Шлык о типах ВРСД. Полагаем, что успехи в лыжных гонках и других видах спорта, требующих развития выносливости, определяются врожденными способностями синтезировать НН-АХ кардиомиоцитами. С учетом того, что к синтезу НН-АХ в сердце причастны холинацетилтрансфераза, транспортер холина-1, везикулярный транспортер АХ, а также митохондрии как источник холина и ацетила для синтеза АХ (Braczko et al. 2024; Kakinuma 2021; Kataev et al. 2024a; Meng et al. 2021; Munasinghe et al. 2023; Oikawa et al. 2021; Rocha-Resende et al. 2021), и учитывая, что эффективность АХ (как и НН-АХ) зависит от интенсивности разрушения АХ ацетилхолинэстеразой, от экспрессии M_2 -ХР и M_3 -ХР, а также, как показано нами (Трухин, Куншин 2016; Циркин и др. 2016), от уровня в крови эндогенного блокатора М-ХР (ЭБМХР), можно полагать, что скорость синтеза и раз-

рушения НН-АХ, а также эффективность активации М-ХР и Н-ХР у людей индивидуальны. Поэтому успехов в видах спорта, требующих высокой выносливости, достигают, вероятно, спортсмены, обладающие высокой скоростью синтеза НН-АХ в сердце, благодаря которому НН-АХ препятствует повреждению кардиомиоцитов, возникающему при интенсивной и длительной физической нагрузке, т. е. успехи в спорте зависят от того, насколько удачно для данного человека выбран вид спорта. И если этот вид спорта требует большой выносливости, то успешность будет у тех спортсменов, у которых имеется врожденная способность кардиомиоцитов синтезировать НН-АХ. По нашим данным (Катаев и др. 2023а), спортсмен К. Д. и еще шесть спортсменов из ЭЛРТ относятся к четвертому типу ВРСД по классификации (Шлык и др. 2012), а один — к третьему типу ВРСД, при этом тип ВРСД у элитных лыжников не меняется на протяжении всего сезона (табл. 3). Наши данные показывают (табл. 3), что величины многих показателей клино-ВСР у К. Д. и ЭЛРТ совпадают с данными, характерными для представителей четвертого типа ВРСД, по Шлык (Шлык и др. 2012). Отметим, что среди 11 участников ЮЛРТ восемь юношей относятся к четвертому типу ВРСД, а трое юношей — к третьему типу ВРСД, по Шлык (Шлык и др. 2012). Это подтверждает наше представление о том, что элитными лыжниками становятся те спортсмены, у которых имеется врожденная способность к синтезу НН-АХ.

В литературе сообщается о мутациях у человека генов белков, участвующих в синтезе АХ, в том числе холинацетилтрансферазы, или ChAT (Chu et al. 2021; Mantanona et al. 2019; Rapanelli et al. 2023; Yildiz et al. 2023) и везикулярного транспортера ацетилхолина, или VACHT (Janickova et al. 2019; McCulloch et al. 2017). Эти данные подтверждают представление о типах ВРСД и объясняют их существование. С этих позиций, вероятно, что у людей со сниженной способностью к синтезу НН-АХ кардиомиоцитами высока вероятность повреждения сердца при стрессовых состояниях, а также при занятиях теми видами спорта, которые требуют высокой выносливости.

Очевидно, что для строгого доказательства синтеза НН-АХ в сердце требуется совместить исследования параметров ВСР у элитных или высококвалифицированных лыжников-гонщиков с определением синтеза НН-АХ, в том числе активности холинацетилтрансферазы, транспортера холина-1 и везикулярного транспортера АХ. Это позволит ответить на вопрос,

в какой степени, в целом, верна концепция, предложенная Какинумой (Kakinuma 2021) и другими авторами о способности кардиомиоцитов синтезировать НН-АХ, а также гипотеза о спортивной ваготонии как следствии высокой активности ПО АНС и синтеза НН-АХ кардиомиоцитами, предложенная (Coote, White 2015) и поддержанная нами (Катаев и др. 2023с; Kataev et al. 2024a).

Выводы

1. Общая продолжительность тренировочных и соревновательных нагрузок ($ОПН_{1-5}$) у элитного лыжника К. Д. максимальна в подготовительном периоде (178,5 мин/день), меньше — в соревновательном периоде (131 мин/день) и еще меньше — в переходном периоде (99,5 мин/день), а медианы показателей ВСР, отражающих активность ПО АНС и, вероятно, уровень синтеза НН-АХ, выше в подготовительном периоде. Корреляционный анализ показывает, что с повышением объема нагрузок именно в подготовительном периоде возрастают медианы АМНФ, рNN50% и RMSSD, а с учетом всего годичного цикла возрастают медианы TP, АМНФ, АМЛФ, АМВЛФ, RMSSD, SDNN и MxDMn.

2. У элитных лыжников-гонщиков на протяжении всего годового цикла, в том числе в переходном периоде, т. е. при снижении объема нагрузок, в условиях клиностаза имеет место доминирование активности ПО АНС, что, вероятно, обусловлено высоким уровнем синтеза НН-АХ кардиомиоцитами. Незначительный рост активности СО АНС, отмеченный у элитных лыжников в соревновательном периоде, предположительно, является следствием формирования чувства тревожности за спортивный результат. В целом медианы 15 показателей клино-КИГ элитных лыжников сходны с таковыми у спортсменов, относимых по классификации Н. И. Шлык к четвертому типу ВРСД (ваготоники).

3. У элитных лыжников-гонщиков (ЭЛРТ) активность ПО АНС и, вероятно, синтез НН-АХ кардиомиоцитами выше, чем у менее квалифицированных лыжников-гонщиков, в том числе, согласно нашим данным, у 11 юношей-лыжников (ЮЛРТ), и выше, судя по данным литературы, чем у элитных спортсменов других видов спорта, не связанных с тренировкой на выносливость. Это также подтверждает представление о природе спортивной ваготонии как результате повышенной активности ПО АНС, в том числе за счет синтеза НН-АХ кардиомиоцитами.

4. В процессе тренировки на выносливость возрастает активность СО АНС, но влияние этой активности на медианы показателей клино-ВСР, отражающих ее, в частности, на АМЛФ, LF% и АМЛФ/АМНФ, маскируется за счет высокой активности ПО АНС и наличия синтеза НН-АХ. Это особенно характерно для элитных лыжников и, вероятно, является одним из признаков наличия синтеза НН-АХ кардиомиоцитами у спортсменов.

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 проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Вятского государственного университета (Киров) (протокол №2 от 11.01.2022 г.).

Ethics Approval

All procedures were conducted in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (1964) and its subsequent amendments. The study protocol was approved by the Institutional Bioethics Committee of Vyatka State University (Kirov) (Protocol No. 2, 11 January 2022).

Вклад авторов

а. Катаев Денис Анатольевич — сбор и обработка материала, анализ литературы, написание статьи;

б. Циркин Виктор Иванович — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, написание статьи;

в. Трухин Андрей Николаевич — научное редактирование, оформление статьи и необходимой документации;

г. Трухина Светлана Ивановна — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, оформление статьи и необходимой документации.

Author Contributions

- a. Denis A. Kataev — data collection and analysis, literature review, manuscript drafting;
- b. Viktor I. Tsirkin — study conception and design, literature analysis, manuscript drafting;
- c. Andrey N. Trukhin — critical revision, manuscript preparation and documentation;
- d. Svetlana I. Trukhina — study conception and design, critical revision, manuscript preparation and documentation.

Список сокращений

АНС — автономная нервная система; АХ — ацетилхолин; ВСР — вариабельность сердечного ритма; КИГ — кардиоинтервалография; КМС — кандидат в мастера спорта; МС — мастер спорта; МСМК — мастер спорта международного класса; ОЦН — объем циклической нагрузки; ПО — парасимпатический отдел АНС; СО — симпатический отдел АНС; ТВР — тип вегетативной регуляции; ТВРСД — тип вегетативной регуляции сердечной деятельности; УТС — учебно-тренировочный сбор.

Спектральные показатели ВСР: TP — общая мощность спектра; HF — мощность быстрых волн; LF — мощность медленных волн; VLF — мощность очень медленных волн; HF%, LF% и VLF% — относительная мощность HF-, LF- и VLF-волн, выраженная в процентах к TP. Временные показатели ВСР: SI — стресс-индекс или индекс напряжения; RRNN — длительность

нормальных интервалов RR; pNN50% — отношение последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс, в процентах к общему числу нормальных (NN) интервалов RR; RMSSD — квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов NN.

List of abbreviations

ANS — autonomous nervous system; ACh — acetylcholine; CLV — cyclic load volume; CMS — Candidate for Master of Sports; HRV — heart rate variability; IMS — International Master of Sports; KIG — cardiointervalography; MS — Master of Sports; PNS — parasympathetic nervous system; SNS — sympathetic nervous system; TAR — type of autonomic regulation; TARCA — type of autonomic regulation of cardiac activity; TC — training camp.

HRV spectral indices: TP — total spectrum power; HF — power of fast waves; LF — slow wave power; VLF — power of very slow waves; HF%, LF%, and VLF% are the relative power of HF-, LF-, and VLF waves expressed as a percentage of TP. HRV time indicators: pNN50% — the ratio of consecutive NN intervals, the difference between which exceeds 50 ms, in percent to the total number of normal (NN) RR intervals; RMSSD is the square root of the mean square of the magnitude differences of consecutive pairs of NN intervals; RRNN — duration of normal RR intervals; SI — stress index or voltage index.

Литература

- Баталов, А. Г., Сенатская, В. Г., Шукин, А. В. (2020) Соревновательная результативность в лыжном марафоне на 50 км на Олимпийских играх и чемпионатах мира за весь период их проведения (с 1924 по 2019 гг.). *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*, т. 15, № 2, с. 9–16. <https://doi.org/10.14526/2070-4798-2020-15-2-9-16>
- Викулов, А. Д., Бочаров, М. В., Каунина, Д. В., Бойков, В. А. (2017) Регуляция сердечной деятельности у спортсменов высокой квалификации. *Вестник спортивной науки*, № 2, с. 31–36.
- Воронина, Г. А., Сафарова, Р. И. (2008) Характеристика основных параметров вариабельности сердечного ритма как показателя тренированности лыжников-гонщиков. В кн.: Р. М. Баевский, Н. И. Шлык (ред.). *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение. Тезисы докладов IV Всероссийского симпозиума с международным участием*. Ижевск: Изд-во Удмуртского государственного университета, с. 65–68.
- Гланц, С. (1998) *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика, 459 с.
- Есева, Т. В., Варламова, Н. Г., Логинова, Т. П. и др. (2018) Компьютерная модель представления результатов обследования по тренировочным зонам у лыжников-гонщиков. *Известия Коми научного центра УрО РАН*, № 4 (36), с. 25–30.
- Ефремова, Р. И., Спицин, А. П., Воронина, Г. А. (2015) Реактивность регуляторных систем юных лыжников в зависимости от типа вегетативной регуляции. *Вятский медицинский вестник*, № 4 (48), с. 15–18.
- Жигало, В. Я. (2021) Исследование функционального состояния футболистов-спортсменов различного возраста. В кн.: Н. И. Шлык (ред.). *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение в спорте и массовой физкультуре. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Ижевск: Изд-во Удмуртского государственного университета, с. 144–148.

- Калабин, О. В., Литвин, Ф. Б., Катаев, А. Н., Пивоваров, О. А. (2024) Вегетативная реакция на ортоклиностатическую пробу профессиональных игроков в хоккей с мячом. *Современные вопросы биомедицины*, т. 8, № 3 (29), статья 8. https://doi.org/10.24412/2588-0500-2024_08_03_8
- Калабин, О. В., Михайлов, М. М. (2023) Индивидуальный подход в определении функциональной готовности организма методом анализа вариабельности ритма сердца для коррекции силовой подготовки в волейболе. *Современные вопросы биомедицины*, т. 7, № 1 (22), статья 7. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2023_07_01_7
- Калабин, О. В., Спицин, А. П. (2011) Вариабельность сердечного ритма у спортсменов с силовой направленностью тренировочного процесса. *Новые исследования*, № 4 (29), с. 124–131.
- Кальсина, В. В., Кудря, О. Н., Реуцкая, Е. А. (2021) Оценка функционального состояния биатлонисток высокой квалификации по показателям вариабельности ритма сердца. *Ученые записки Университета имени П. Ф. Лесгафта*, № 8 (198), с. 111–118.
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2023а) Динамика стресс-индекса и спектральных показателей кардиоинтервалограммы элитных лыжников-гонщиков в подготовительном, соревновательном и переходном периодах в зависимости от объема и интенсивности тренировочных нагрузок. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*, т. 13, № 6, с. 12–25. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.6.PHYS.1>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2024а) Зависимость величины RMSSD кардиоинтервалограммы от специализации тренировочного процесса, этапа годового цикла подготовки и других факторов (обзор). *Интегративная физиология*, т. 5, № 1, с. 32–49. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-32-49>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2024б) Динамика RMSSD кардиоинтервалограммы у элитных лыжников-гонщиков в течение годового макроцикла в зависимости от объема и интенсивности тренировочных нагрузок. *Человек. Спорт. Медицина*, т. 24, № 4, с. 48–56.
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Кишкина, В. В. и др. (2023б) Природа общей мощности спектра и очень низкочастотных волн кардиоинтервалограммы с позиций адаптации организма человека к двигательной активности (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*, т. 11, № 1, с. 95–107. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z134>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Кишкина, В. В. и др. (2024с) Общая мощность спектра и мощность HF-волн в зависимости от этапов годового цикла подготовки спортсменов и других факторов (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*, т. 12, № 2, с. 253–267. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z189>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Завалин, Н. С. и др. (2023с) Динамика TP-, HF-, LF- и VLF-волн кардиоинтервалограммы (в условиях клиностаза) элитного лыжника-гонщика в подготовительном, соревновательном и переходном периодах в зависимости от объема и интенсивности тренировочных нагрузок. *Физиология человека*, т. 49, № 5, с. 87–100. <https://doi.org/10.31857/S0131164623700303>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Завалин, Н. С. и др. (2023d) Динамика TP- и HF-волн кардиоинтервалограммы лыжника-гонщика в подготовительном, соревновательном и переходном периодах в зависимости от объема и интенсивности тренировочных нагрузок. *Вестник спортивной науки*, № 1, с. 46–54.
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Кишкина, В. В. и др. (2024d) Динамика интервала RRNN кардиоинтервалограммы в зависимости от специализации тренировочного процесса, этапа годового цикла подготовки и других факторов (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*, т. 14, № 6, с. 30–46. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.6.PHYS.2>
- Кудря, О. Н. (2009) Влияние физических нагрузок разной направленности на вариабельность ритма сердца у спортсменов. *Бюллетень сибирской медицины*, т. 8, № 1, с. 36–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-36-42>
- Кучерова, А. В. (2019) *Научно-методические основы физической подготовки лыжников-гонщиков в подготовительном периоде*. Могилев: Изд-во Могилевского государственного университета имени А. А. Кулешова, 224 с.
- Литвин, Ф. Б., Аносов, И. П., Асямолов, П. О. и др. (2012) Сердечный ритм и система микроциркуляции у лыжников в предсоревновательном периоде спортивной подготовки. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о земле*, № 1, с. 67–74.
- Литвин, Ф. Б., Брук, Т. М., Терехов, П. А., Осипова, Н. В. (2020) Особенности анаэробной работоспособности биатлонистов в зависимости от типа вегетативной регуляции сердечного ритма. *Журнал медико-биологических исследований*, т. 8, № 4, с. 368–377. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z029>
- Марков, А. Л. (2019) Вариабельность сердечного ритма у лыжников-гонщиков Республики Коми 15–18 лет: возрастные и половые различия. *Журнал медико-биологических исследований*, т. 7, № 2, с. 151–160. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.151>
- Михайлов, В. М. (2017) *Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму)*. Иваново: Нейрософт, 516 с.
- Новикова, Н. Б., Иванова, И. Г., Котелевская, Н. Б., Головачев, А. И. (2022) Сравнительный анализ результативности сильнейших лыжников-гонщиков в юношеском и взрослом возрасте. *Теория и практика физической культуры*, № 3, с. 97–99.

- Погодин, А. А., Алексанянц, Г. Д. (2018) Симпато-парасимпатические взаимодействия в регуляции сердечного ритма баскетболистов студенческой лиги. *Физическая культура, спорт — наука и практика*, № 1, с. 62–68.
- Руль, Е. А., Кудря, О. Н. (2022) Показатели variability сердечного ритма лыжников-гонщиков в условиях учебно-тренировочных сборов при использовании транскраниальной электростимуляции. *Современные вопросы биомедицины*, т. 6, № 1 (18), статья 25. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_25
- Сарыг, С. К.-о., Лопсан, А. Д.-о., Будук-оол, А. К.-с. (2015) Показатели variability ритма сердца у спортсменов. *Вестник Тувинского государственного университета. № 2 Естественные и сельскохозяйственные науки*, № 2 (25), с. 48–52.
- Трухин, А. Н., Куншин, А. А. (2016) Аналитический обзор по эндогенным модуляторам М-холинорецепторов как компонентов гуморального звена автономной нервной системы (часть 1). *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки»*, № 2, с. 37–50. <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2016.2.37>
- Циркин, В. И., Ноздрачев, А. Д., Анисимов, К. Ю. и др. (2016) Механизмы положительной и отрицательной модуляции эффективности активации адренорецепторов и других рецепторов, ассоциированных с G-белком (обзор литературы). Сообщение 3. Эндогенные блокаторы (ЭББАР, ЭБААР, ЭБМХР) как отрицательные модуляторы. *Вестник Уральской медицинской академической науки*, № 4 (59), с. 87–108.
- Шангареева, Г. Н. (2014) Показатели variability сердечного ритма у юных хоккеистов олимпийского резерва. *Медицинский вестник Башкортостана*, т. 9, № 1, с. 49–52.
- Шлык, Н. И. (2022) *Вариабельность сердечного ритма и методы ее определения у спортсменов в тренировочном процессе*. Ижевск: Изд-во Удмуртского университета, 80 с.
- Шлык, Н. И., Сапожникова, Е. Н., Кириллова, Т. Г., Жужгов, А. П. (2012) Об особенностях ортостатической реакции у спортсменов с разными типами вегетативной регуляции. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*, вып. 1, с. 114–125.
- Abramochkin, D. V., Borodina, A. A., Rosenshtraukh, L. V., Nikolsky, E. E. (2012) Both neuronal and non-neuronal acetylcholine take part in non-quantal acetylcholine release in the rat atrium. *Life Sciences*, vol. 91, no. 21–22, pp. 1023–1026. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.03.031>
- Barrero, A., Schnell, F., Carrault, G. et al. (2019) Daily fatigue-recovery balance monitoring with heart rate variability in well-trained female cyclists on the Tour de France circuit. *PLoS One*, vol. 14, no. 3, article e0213472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213472>
- Braczko, F., Fischl, S. R., Reinders, J. et al. (2024) Activation of the nonneuronal cholinergic cardiac system by hypoxic preconditioning protects isolated adult cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 327, no. 1, pp. H70–H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00211.2024>
- Chu, C., Parkhurst, C. N., Zhang, W. et al. (2021) The ChAT-acetylcholine pathway promotes group 2 innate lymphoid cell responses and anti-helminth immunity. *Science Immunology*, vol. 6, no. 57, article eabe3218. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe3218>
- Coote, J. H., White, M. J. (2015) CrossTalk proposal: Bradycardia in the trained athlete is attributable to high vagal tone. *Journal of Physiology*, vol. 593, no. 8, pp. 1745–1747. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284364>
- D'Souza, A., Sharma, S., Boyett, M. R. (2015) Crosstalk opposing view: Bradycardia in the trained athlete is attributable to a downregulation of a pacemaker channel in the sinus node. *The Journal of Physiology*, vol. 593, no. 8, pp. 1749–1751. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284356>
- Janickova, H., Kljakic, O., Rosborough, K. et al. (2019) Selective decrease of cholinergic signaling from pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei has little impact on cognition but markedly increases susceptibility to stress. *The FASEB Journal*, vol. 33, no. 6, pp. 7018–7036. <https://doi.org/10.1096/fj.201802108R>
- Kakinuma, Y. (2021) Characteristic effects of the cardiac non-neuronal acetylcholine system augmentation on brain functions. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 2, article 545. <https://doi.org/10.3390/ijms22020545>
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024a) Sports vagotonia as a result of increased synthesis of non-neuronal acetylcholine by cardiomyocytes. *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 7, no. 3, article 555711. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2024.07.555711>
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024b) Indicator PNN50% cardiointervalogram depending on the specialization of the training process, stage of the annual training cycle and other factors (literature review). *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 7, no. 2, article 555707. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2024.07.555707>
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Kishkina, V. V. et al. (2023) Absolute and relative power of LF waves of cardiointervalogram in athletes (literature review). *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 6, no. 4, article 555695. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2023.06.555695>
- Liao, L., Li, J. (2022) Research on effect of load stimulation change on heart rate variability of women volleyball athletes. *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2022, no. 1, article 3917415. <https://doi.org/10.1155/2022/3917415>

- Mantanona, C. P., Alsiö, J., Elson, J. L. et al. (2019) Altered motor, anxiety-related and attentional task performance at baseline associate with multiple gene copies of the vesicular acetylcholine transporter and related protein overexpression in ChAT::Cre+ rats. *Brain Structure & Function*, vol. 224, no. 9, pp. 3095–3116. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01957-y>
- McCulloch, K. A., Qi, Y. B., Takayanagi-Kiya, S. et al. (2017) Novel mutations in synaptic transmission genes suppress neuronal hyperexcitation in *Caenorhabditis elegans*. *G3 (Bethesda)*, vol. 7, no. 7, pp. 2055–2063. <https://doi.org/10.1534/g3.117.042598>
- Meng, Z., Sun, B., Chen, W. et al. (2021) Depression of non-neuronal cholinergic system may play a role in co-occurrence of subjective daytime sleepiness and hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Nature and Science of Sleep*, vol. 13, pp. 2153–2163. <https://doi.org/10.2147/NSS.S339038>
- Munasinghe, P. E., Saw, E. L., Reily-Bell, M. et al. (2023) Non-neuronal cholinergic system delays cardiac remodelling in type 1 diabetes. *Heliyon*, vol. 9, no. 6, article e17434. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17434>
- Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A. et al. (2021) Non-neuronal cardiac acetylcholine system playing indispensable roles in cardiac homeostasis confers resiliency to the heart. *Journal of Physiological Sciences*, vol. 71, no. 1, article 2. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00787-6>
- Oliveira-Silva, I., Silva, V. A., Cunha, R. M., Foster, C. (2018) Autonomic changes induced by pre-competitive stress in cyclists in relation to physical fitness and anxiety. *PLoS One*, vol. 13, no. 12, article e0209834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209834>
- Rapanelli, M., Wang, W., Hurley, E. et al. (2023) Cholinergic neurons in the basal forebrain are involved in behavioral abnormalities associated with Cul3 deficiency: Role of prefrontal cortex projections in cognitive deficits. *Translational Psychiatry*, vol. 13, no. 1, article 22. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02306-8>
- Rocha-Resende, C., da Silva, A. M., Prado, M. A. M., Guatimosim, S. (2021) Protective and anti-inflammatory effects of acetylcholine in the heart. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, vol. 320, no. 2, pp. C155–C161. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2020>
- Roy, A., Guatimosim, S., Prado, V. F. et al. (2015) Cholinergic activity as a new target in diseases of the heart. *Molecular Medicine*, vol. 20, no. 1, pp. 527–537. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00125>
- Roy, A., Fields, W. C., Rocha-Resende, C. et al. (2013) Cardiomyocyte-secreted acetylcholine is required for maintenance of homeostasis in the heart. *The FASEB Journal*, vol. 27, no. 12, pp. 5072–5082. <https://doi.org/10.1096/fj.13-238279>
- Saw, E. L., Kakinuma, Y., Fronius, M., Katare, R. (2018) The non-neuronal cholinergic system in the heart: A comprehensive review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 125, pp. 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.10.013>
- Schäfer, D., Gjerdalen, G. F., Solberg, E. E. et al. (2015) Sex differences in heart rate variability: A longitudinal study in international elite cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 115, no. 10, pp. 2107–2114. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3190-0>
- Schmitt, L., Bouthiaux, S., Millet, G. P. (2021) Eleven years' monitoring of the world's most successful male biathlete of the last decade. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, vol. 16, no. 6, pp. 900–905. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2020-0148>
- Schmitt, L., Regnard, J., Desmarests, M. et al. (2013) Fatigue shifts and scatters heart rate variability in elite endurance athletes. *PLoS One*, vol. 8, no. 8, article e71588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071588>
- Tian, Y., He, Z.-h., Zhao, J.-x. et al. (2013) Heart rate variability threshold values for early-warning nonfunctional overreaching in elite female wrestlers. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, vol. 27, no. 6, pp. 1511–1519. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31826cae8f>
- Wang, Y. G., Dedkova, E. N., Steinberg, S. F. et al. (2002) β 2-adrenergic receptor signaling acts via NO release to mediate ACh-induced activation of ATP-sensitive K^+ current in cat atrial myocytes. *Journal of General Physiology*, vol. 119, no. 1, pp. 69–82. <https://doi.org/10.1085/jgp.119.1.69>
- Yildiz, E. P., Kilic, M. A., Yalcin, E. U. et al. (2023) Genetic and clinical evaluation of congenital myasthenic syndromes with long-term follow-up: Experience of a tertiary center in Turkey. *Acta Neurologica Belgica*, vol. 123, no. 5, pp. 1841–1847. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02090-0>

References

- Abramochkin, D. V., Borodinova, A. A., Rosenshtaukh, L. V., Nikolsky, E. E. (2012) Both neuronal and non-neuronal acetylcholine take part in non-quantal acetylcholine release in the rat atrium. *Life Sciences*, vol. 91, no. 21–22, pp. 1023–1026. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.03.031> (In English)
- Barrero, A., Schnell, F., Carrault, G. et al. (2019) Daily fatigue-recovery balance monitoring with heart rate variability in well-trained female cyclists on the Tour de France circuit. *PLoS One*, vol. 14, no. 3, article e0213472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213472> (In English)
- Batalov, A. G., Senat'skaya, V. G., Shchukin, A. V. (2020) Sorevnovatel'naya rezul'tativnost' v lyzhnom marafone na 50 km na Olimpijskikh igrakh i chempionatakh mira za ves' period ikh provedeniya (s 1924 po 2019 gg.) [Competitive effectiveness in 50 km skiing marathon at winter Olympic games and world championships

- during the whole period of their organization (since 1924 till 2019)]. *Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kul'tury i sporta — Russian Journal of Physical Education and Sport*, vol. 15, no. 2, pp. 9–16. <https://doi.org/10.14526/2070-4798-2020-15-2-9-16> (In Russian)
- Braczko, F., Fischl, S. R., Reinders, J. et al. (2024) Activation of the nonneuronal cholinergic cardiac system by hypoxic preconditioning protects isolated adult cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 327, no. 1, pp. H70–H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00211.2024> (In English)
- Chu, C., Parkhurst, C. N., Zhang, W. et al. (2021) The ChAT-acetylcholine pathway promotes group 2 innate lymphoid cell responses and anti-helminth immunity. *Science Immunology*, vol. 6, no. 57, article eabe3218. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe3218> (In English)
- Coote, J. H., White, M. J. (2015) CrossTalk proposal: Bradycardia in the trained athlete is attributable to high vagal tone. *Journal of Physiology*, vol. 593, no. 8, pp. 1745–1747. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284364> (In English)
- D'Souza, A., Sharma, S., Boyett, M. R. (2015) Crosstalk opposing view: Bradycardia in the trained athlete is attributable to a downregulation of a pacemaker channel in the sinus node. *The Journal of Physiology*, vol. 593, no. 8, pp. 1749–1751. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284356> (In English)
- Efremova, R. I., Spitsin, A. P., Voronina, G. A. (2015) Reaktivnost' regulatorynykh sistem yunyh lyzhnikov v zavisimosti ot tipa vegetativnoy regulatsii [Reactivity of young skiers' regulatory system in different types of vegetative regulation]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik — Medical Newsletter of Vyatka*, no. 4 (48), pp. 15–18. (In Russian)
- Eseva, T. V., Varlamova, N. G., Loginova, T. P. et al. (2018) Komp'yuternaya model' predstavleniya rezul'tatov obsledovaniya po trenirovochnym zonam u lyzhnikov-gonshchikov [Computer model of presentation of the medical examination results on the training zones of skiers-racers]. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN — Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences*, no. 4 (36), pp. 25–30. (In Russian)
- Glantz, S. (1998) *Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]*. Moscow: Praktika Publ., 459 p. (In Russian)
- Janickova, H., Kljakic, O., Rosborough, K. et al. (2019) Selective decrease of cholinergic signaling from pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei has little impact on cognition but markedly increases susceptibility to stress. *The FASEB Journal*, vol. 33, no. 6, pp. 7018–7036. <https://doi.org/10.1096/fj.201802108R> (In English)
- Kakinuma, Y. (2021) Characteristic effects of the cardiac non-neuronal acetylcholine system augmentation on brain functions. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 2, article 545. <https://doi.org/10.3390/ijms22020545> (In English)
- Kalabin, O. V., Litvin, F. B., Kataev, A. N., Pivovarov, O. A. (2024) Vegetativnaya reaktsiya na ortoklinostateskuyu probu professional'nykh igrokov v khokkei s myachom [Autonomic response to orthoclinostatic test in professional bandy players]. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny — Modern Issues of Biomedicine*, vol. 8, no. 3 (29), article 8. https://doi.org/10.24412/2588-0500-2024_08_03_8 (In Russian)
- Kalabin, O. V., Mikhailov, M. M. (2023) Individual'nyy podkhod v opredelenii funktsional'noy gotovnosti organizma metodom analiza variabel'nosti ritma serdtsa dlya korrektsii silovoy podgotovki v volejbole [Individual approach to identifying the functional fitness of the body by the heart rate variability analysis for correction of strength training in volleyball]. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny — Modern Issues of Biomedicine*, vol. 7, no. 1 (22), article 7. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2023_07_01_7 (In Russian)
- Kalabin, O. V., Spitsin, A. P. (2011) Variabel'nost' serdechnogo ritma u sportsmenov s silovoy napravlennoy trenirovochnogo protsessa [Variability of heart rate in sportsmen aimed at power training]. *Novyye issledovaniya — New Study*, no. 4 (29), pp. 124–131. (In Russian)
- Kalsina, V. V., Kudrya, O. N., Reutskaya, E. A. (2021) Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya biatlonistov vysokoy kvalifikatsii po pokazatelyam variabel'nosti ritma serdtsa [Assessment of the functional state of highly qualified biathletes by indicators of heart rate variability]. *Uchenye zapiski Universiteta imeni P. F. Lesgafta — Scientific Notes of P. F. Lesgaft University*, no. 8 (198), pp. 111–118. (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhin, S. I. (2023a) Dinamika stress-indekso i spektral'nykh pokazateley kardiointervalogrammy elitnykh lyzhnikov-gonshchikov v podgotovitel'nom, sorevnovatel'nom i perekhodnom periodakh v zavisimosti ot ob'ema i intensivnosti trenirovochnykh nagruzok [Dynamics of stress-index and spectral indicators of cardiointervalogram of elite skiers-racers in the preparatory, competition and transition periods depending on the volume and intensity of training loads]. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ". Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e — Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ (Rehabilitation, Doctor and Health)"*, vol. 13, no. 6, pp. 12–25. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.6.PHYS.1> (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024a) Zavisimost' velichiny RMSSD kardiointervalogrammy ot spetsializatsii trenirovochnogo protsesssa, etapa godichnogo tsikla podgotovki i drugikh faktorov (obzor) [Review of dependence of the RMSSD value in a cardiointervalogram on the specialization of the training process, stage of the annual training cycle and other factors]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 1, pp. 32–49. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-32-49> (In Russian)

- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024b) Dinamika RMSSD kardiointervalogrammy u elitnykh lyzhnikov-gonshchikov v techenie godichnogo makrotsikla v zavisimosti ot ob'ema i intensivnosti trenirovochnykh nagruzok [Dynamic analysis of RMSSD in elite cross-country skiers throughout the annual macrocycle: Impact of training volume and intensity]. *Chelovek. Sport. Meditsina — Human. Sport. Medicine*, vol. 24, no. 4, pp. 48–56. (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024a) Sports vagotonia as a result of increased synthesis of non-neuronal acetylcholine by cardiomyocytes. *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 7, no. 3, article 555711. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2024.07.555711> (In English)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024b) Indicator PNN50% kardiointervalogram depending on the specialization of the training process, stage of the annual training cycle and other factors (literature review). *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 7, no. 2, article 555707. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2024.07.555707> (In English)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Kishkina, V. V. et al. (2023b) Priroda obshchey moshchnosti spektra i ochen' nizkochastotnykh voln kardiointervalogrammy s pozitsij adaptatsii organizma cheloveka k dvigatel'noj aktivnosti (obzor) [The nature of total power and very low frequency waves on the interval electrocardiogram from the standpoint of the human body's adaptation to motor activity (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy — Journal of Medical and Biological Research*, vol. 11, no. 1, pp. 95–107. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z134> (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Kishkina, V. V. et al. (2024c) Obshchaya moshchnost' spektra i moshchnost' HF-voln v zavisimosti ot etapov godichnogo tsikla podgotovki sportsmenov i drugikh faktorov (obzor) [Total spectrum power and power of HF waves in athletes depending on the phase of the training year and other factors (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy — Journal of Medical and Biological Research*, vol. 12, no. 2, pp. 253–267. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z189> (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Kishkina, V. V. et al. (2023) Absolute and relative power of LF waves of kardiointervalogram in athletes (literature review). *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 6, no. 4, article 555695. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2023.06.555695> (In English)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Zavalin, N. S. et al. (2023c) Dinamika TP, HF-, LF- i VLF-voln kardiointervalogrammy (v usloviyakh klinostaza) elitnogo lyzhnika-gonshchika v podgotovitel'nom, sorevnovatel'nom i perekhodnom periodakh v zavisimosti ot ob'ema i intensivnosti trenirovochnykh nagruzok [Dynamics of TP, HF-, LF- and VLF- waves of the kardiointervalogram (in clinostasis conditions) of an elite ski racer in the preparatory, competitive and transitional periods, depending on the volume and intensity of training loads]. *Fiziologiya cheloveka — Human Physiology*, vol. 49, no. 5, pp. 87–100. <https://doi.org/10.31857/S0131164623700303> (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Zavalin, N. S. et al. (2023d) Dinamika TP- i HF-voln kardiointervalogrammy lyzhnika-gonshchika v podgotovitel'nom, sorevnovatel'nom i perekhodnom periodakh v zavisimosti ot ob'ema i intensivnosti trenirovochnykh nagruzok [Dynamics of TP- and HF-waves of a ski racer's kardiointervalogram in the preparatory, competitive and transitional periods, depending on the volume and intensity of training loads]. *Vestnik sportivnoy nauki — Sports Science Bulletin*, no. 1, pp. 46–54. (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Kishkina, V. V. et al. (2024d) Dinamika intervala RRNN kardiointervalogrammy v zavisimosti ot spetsializatsii trenirovochnogo protsessa, etapa godichnogo tsikla podgotovki i drugikh faktorov (obzor) [Dynamics of the RRNN interval of the kardiointervalogram depending on the specialization of the training process, the stage of the annual training cycle and other factors (review)]. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ". Reabilitatsiya, Vrach i Zdorove — Bulletin of the Medical Institute 'REAVIZ: Rehabilitation, Doctor and Health'*, vol. 14, no. 6, pp. 30–46. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.6.PHYS.2> (In Russian)
- Kucherovala, A. V. (2019) Nauchno-metodicheskie osnovy fizicheskoy podgotovki lyzhnikov-gonshchikov v podgotovitel'nom periode [Scientific and methodological foundations of physical training of cross-country skiers in the preparatory period]. Mogilev: Mogilev State A. Kuleshov University Publ., 224 p. (In Russian)
- Kudrya, O. N. (2009) Vliyaniye fizicheskikh nagruzok raznoy napravlenosti na variabel'nost' ritma serdtsa u sportsmenov [The influence of the different direction physical tensions for heart rate variability of the sportsmen]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny — Bulletin of Siberian Medicine*, vol. 8, no. 1, pp. 36–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-36-42> (In Russian)
- Liao, L., Li, J. (2022) Research on effect of load stimulation change on heart rate variability of women volleyball athletes. *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2022, no. 1, article 3917415. <https://doi.org/10.1155/2022/3917415> (In English)
- Litvin, F. B., Anosov, I. P., Asyamolov, P. O. et al. (2012) Serdechnyy ritm i sistema mikrotsirkulyatsii u lyzhnikov v pedsorevnovatel'nom periode sportivnoy podgotovki [Warm rhythm and system of microcirculation at skiers in the precompetitive period of sports preparation]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Biologiya. Nauki o zemle — Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*, no. 1, pp. 67–74. (In Russian)
- Litvin, F. B., Bruk, T. M., Terekhov, P. A., Osipova, N. V. (2020) Osobennosti anaerobnoy rabotosposobnosti biatlonistov v zavisimosti ot tipa vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma [Anaerobic capacity in biathletes depending on the type of autonomic heart rate regulation]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy —*

- Journal of Medical and Biological Research*, vol. 8, no. 4, pp. 368–377. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z029> (In Russian)
- Mantanona, C. P., Alsiö, J., Elson, J. L. et al. (2019) Altered motor, anxiety-related and attentional task performance at baseline associate with multiple gene copies of the vesicular acetylcholine transporter and related protein overexpression in ChAT::Cre+ rats. *Brain Structure & Function*, vol. 224, no. 9, pp. 3095–3116. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01957-y> (In English)
- Markov, A. L. (2019) Variabel'nost' serdechnogo ritma u lyzhnikov-gonshchikov Respubliki Komi 15–18 let: vozrastnye i polovye razlichiya [Heart rate variability in cross-country skiers aged 15–18 years living in the Komi Republic: Age- and sex-related differences]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy — Journal of Medical and Biological Research*, vol. 7, no. 2, pp. 151–160. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.151> (In Russian)
- McCulloch, K. A., Qi, Y. B., Takayanagi-Kiya, S. et al. (2017) Novel mutations in synaptic transmission genes suppress neuronal hyperexcitation in *Caenorhabditis elegans*. *G3 (Bethesda)*, vol. 7, no. 7, pp. 2055–2063. <https://doi.org/10.1534/g3.117.042598> (In English)
- Meng, Z., Sun, B., Chen, W. et al. (2021) Depression of non-neuronal cholinergic system may play a role in co-occurrence of subjective daytime sleepiness and hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Nature and Science of Sleep*, vol. 13, pp. 2153–2163. <https://doi.org/10.2147/NSS.S339038> (In English)
- Mikhailov, V. M. (2017) *Variabel'nost' ritma serdtsa (novyj vzglyad na staruyu paradigmu) [Heart rate variability (a new look at an old paradigm)]*. Ivanovo: Neurosoft Publ., 516 p. (In Russian)
- Munasinghe, P. E., Saw, E. L., Reilly-Bell, M. et al. (2023) Non-neuronal cholinergic system delays cardiac remodelling in type 1 diabetes. *Heliyon*, vol. 9, no. 6, article e17434. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17434> (In English)
- Novikova, N. B., Ivanova, I. G., Kotelevskaya, N. B., Golovachev, A. I. (2022) Sravnitel'nyy analiz rezul'tativnosti sil'nejshikh lyzhnikov-gonshchikov v yunosheskom i vzrosлом vozraste [Competitive analysis of performance of strongest junior and senior cross-country skiers]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury — Theory and Practice of Physical Culture*, no. 3, pp. 97–99. (In Russian)
- Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A. et al. (2021) Non-neuronal cardiac acetylcholine system playing indispensable roles in cardiac homeostasis confers resiliency to the heart. *Journal of Physiological Sciences*, vol. 71, no. 1, article 2. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00787-6> (In English)
- Oliveira-Silva, I., Silva, V. A., Cunha, R. M., Foster, C. (2018) Autonomic changes induced by pre-competitive stress in cyclists in relation to physical fitness and anxiety. *PLoS One*, vol. 13, no. 12, article e0209834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209834> (In English)
- Pogodin, A. A., Aleksanyants, G. D. (2018) Simpato-parasimpaticheskie vzaimodeystviya v regul'yatsii serdechnogo ritma basketbolistov studencheskoj ligi [Sympathetic-parasympathetic interactions in the regulation of the cardiac rhythm of basketball players from the students league]. *Fizicheskaya kul'tura, sport — nauka i praktika — Physical Education, Sport — Science and Practice*, no. 1, pp. 62–68. (In Russian)
- Rapanelli, M., Wang, W., Hurley, E. et al. (2023) Cholinergic neurons in the basal forebrain are involved in behavioral abnormalities associated with Cul3 deficiency: Role of prefrontal cortex projections in cognitive deficits. *Translational Psychiatry*, vol. 13, no. 1, article 22. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02306-8> (In English)
- Rocha-Resende, C., da Silva, A. M., Prado, M. A. M., Guatimosim, S. (2021) Protective and anti-inflammatory effects of acetylcholine in the heart. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, vol. 320, no. 2, pp. C155–C161. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2020> (In English)
- Roy, A., Guatimosim, S., Prado, V. F. et al. (2015) Cholinergic activity as a new target in diseases of the heart. *Molecular Medicine*, vol. 20, no. 1, pp. 527–537. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00125> (In English)
- Roy, A., Fields, W. C., Rocha-Resende, C. et al. (2013) Cardiomyocyte-secreted acetylcholine is required for maintenance of homeostasis in the heart. *The FASEB Journal*, vol. 27, no. 12, pp. 5072–5082. <https://doi.org/10.1096/fj.13-238279> (In English)
- Rul', E. A., Kudrya, O. N. (2022) Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma lyzhnikov-gonshchikov v usloviyakh uchebno-trenirovochnykh sborov pri ispol'zovanii transkraniyal'noj elektrostimulyatsii [Indicators of heart rate variability of ski racers in the conditions of training camps using transcranial electrical stimulation]. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny — Modern Issues of Biomedicine*, vol. 6, no. 1 (18), article 25. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_25 (In Russian)
- Saryg, S. K.-o., Lopsan, A. D.-o., Buduk-ool, L. K.-s. (2015) Pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa u sportsmenov [Indices of HRV in athletes]. *Vestnik Tuvinskogo gosudarstvennogo universiteta. № 2 Estestvennye i sel'skokhozyajstvennye nauki — Vestnik of Tuvan State University. No. 2 Natural and Agricultural Sciences*, no. 2 (25), pp. 48–52. (In Russian)
- Saw, E. L., Kakinuma, Y., Fronius, M., Katare, R. (2018) The non-neuronal cholinergic system in the heart: A comprehensive review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 125, pp. 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.10.013> (In English)

- Schäfer, D., Gjerdalen, G. F., Solberg, E. E. et al. (2015) Sex differences in heart rate variability: A longitudinal study in international elite cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 115, no. 10, pp. 2107–2114. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3190-0> (In English)
- Schmitt, L., Bouthiaux, S., Millet, G. P. (2021) Eleven years' monitoring of the world's most successful male biathlete of the last decade. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, vol. 16, no. 6, pp. 900–905. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2020-0148> (In English)
- Schmitt, L., Regnard, J., Desmarests, M. et al. (2013) Fatigue shifts and scatters heart rate variability in elite endurance athletes. *PLoS One*, vol. 8, no. 8, article e71588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071588> (In English)
- Shangareeva, G. N. (2014) Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma u yunikh khokkeistov olimpijskogo rezerva [Heart rate variability indices of young hockey players of Olympic reserve]. *Meditinskij vestnik Bashkortostana — Bashkortostan Medical Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 49–52. (In Russian)
- Shlyk, N. I. (2022) Variabel'nost' serdechnogo ritma i metody ee opredeleniya u sportsmenov v trenirovochnom protsesse [Heart rate variability and methods of determination in athletes during training]. Izhevsk: Udmurt University Publ., 80 p. (In Russian)
- Shlyk, N. I., Sapozhnikova, E. N., Kirillova, T. G., Zhuzhgov, A. P. (2012) Ob osobennostyakh ortostaticheskoy reaktsii u sportsmenov s raznymi tipami vegetativnoj regulyatsii [About the peculiarities of orthostatic reaction of sportsmen with different types of vegetative regulation]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya Biologiya. Nauki o zemle — Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*, no. 1, pp. 114–125. (In Russian)
- Tian, Y., He, Z.-h., Zhao, J.-x. et al. (2013) Heart rate variability threshold values for early-warning nonfunctional overreaching in elite female wrestlers. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, vol. 27, no. 6, pp. 1511–1519. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31826cae8f> (In English)
- Trukhin, A. N., Kunshin, A. A. (2016) Analiticheskij obzor po endogennym modulyatoram M-kholinoretseptorov kak komponentov gumoral'nogo zvena avtonomnoj nervnoj sistemy (chast' 1) [Analytical survey of endogenous modulators of M-cholinergic receptors as components of the humoral arm of the autonomic nervous system (part 1)]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya "Mediko-biologicheskie nauki" — Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences"*, no. 2, pp. 37–50. <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2016.2.37> (In Russian)
- Tsirkov, V. I., Nozdrachyov, A. D., Anisimov, K. Yu. et al. (2016) Mekhanizmy polozhitel'noj i otritsatel'noj modulyatsii effektivnosti aktivatsii adrenoretseptorov i drugikh retseptorov, assotsiirovannykh s G-belkom (obzor literatury). Soobshchenie 3. Endogennye blokatory (EBBAR, EBAAR, EBMChR) kak otritsatel'nye modulyatory [Mechanisms of positive and negative modulation of the efficiency of the activation of adrenoreceptors and other receptors associated with G-protein (review). Communication 3. Endogenous blockers (EBBAR, EBAAR, EBMChR) as a negative modulators]. *Vestnik Ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki — Journal of Ural Medical Academic Science*, no. 4 (59), pp. 87–108. (In Russian)
- Vikulov, A. D., Bocharov, M. V., Kaunina, D. V., Bojkov, V. L. (2017) Regulyatsiya serdechnoy deyatel'nosti u sportsmenov vysokoy kvalifikatsii [Regulation of cardiac activity in highly qualified athletes]. *Vestnik sportivnoj nauki — Sports Science Bulletin*, no. 2, pp. 31–36. (In Russian)
- Voronina, G. A., Safarova, R. I. (2008) Kharakteristika osnovnykh parametrov variabel'nosti serdechnogo ritma kak pokazatelya trenirovannosti lyzhnikov-gonshchikov [Characteristics of the main parameters of heart rate variability as an indicator of the fitness of cross-country skiers]. In: R. M. Baevskij, N. I. Shlyk (eds.). *Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primenenie. Tezisy dokladov IV Vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem [Heart rate variability: Theoretical aspects and practical application. Proceedings of the IV All-Russian symposium with international participation]*. Izhevsk: Udmurt State University Publ., pp. 65–68. (In Russian)
- Wang, Y. G., Dedkova, E. N., Steinberg, S. F. et al. (2002) β 2-adrenergic receptor signaling acts via NO release to mediate ACh-induced activation of ATP-sensitive K^+ current in cat atrial myocytes. *Journal of General Physiology*, vol. 119, no. 1, pp. 69–82. <https://doi.org/10.1085/jgp.119.1.69> (In English)
- Yildiz, E. P., Kilic, M. A., Yalcin, E. U. et al. (2023) Genetic and clinical evaluation of congenital myasthenic syndromes with long-term follow-up: Experience of a tertiary center in Turkey. *Acta Neurologica Belgica*, vol. 123, no. 5, pp. 1841–1847. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02090-0> (In English)
- Zhigalo, V. Ya. (2021) Issledovanie funktsional'nogo sostoyaniya futbolistov-sportsmenov razlichnogo vozrasta [Study of the functional state of football players-athletes of different ages]. In: N. I. Shlyk (ed.). *Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primenenie v sporte i massovoj fizkul'ture. Materialy VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem [Heart rate variability: Theoretical aspects and practical application in sports and mass physical education. Materials of the VII All-Russian scientific-practical conference with international participation]*. Izhevsk: Udmurt State University Publ., pp. 144–148. (In Russian)



УДК 57.084.1 + 599.824.5 + 57.026

EDN NDHMR

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-125-136>

Двухлетний лабораторный опыт группового содержания молодых неродственных макак резусов: анализ динамики поведения и влияния социального опыта

И. Ю. Голубева^{✉1}, Т. Г. Кузнецова¹, М. Н. Никитина²

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

² Ивановский государственный университет, 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 39

Сведения об авторах

Инна Юрьевна Голубева, SPIN-код: [7581-4645](#), ResearcherID: [W-5106-2018](#), ORCID: [0000-0003-3698-9036](#), e-mail: golubevaiu@infran.ru

Тамара Георгиевна Кузнецова, SPIN-код: [3786-7484](#), ORCID: [0000-0002-0196-0519](#), e-mail: dr.tamara.kuznetsova@gmail.com

Мария Николаевна Никитина, ORCID: [0009-0004-6378-5463](#), e-mail: marianikitina097@gmail.com

Для цитирования: Голубева, И. Ю., Кузнецова, Т. Г., Никитина, М. Н. (2025) Двухлетний лабораторный опыт группового содержания молодых неродственных макак резусов: анализ динамики поведения и влияния социального опыта. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 125–136. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-125-136> EDN NDHMR

Получена 24 января 2025; прошла рецензирование 25 марта 2025; принята 28 марта 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © И. Ю. Голубева, Т. Г. Кузнецова, М. Н. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Групповое содержание макак в неволе имеет очевидные преимущества, но требует усилий для снижения риска травм и репродуктивного успеха. В работе обобщен опыт двухлетнего наблюдения за группой неродственных макак резусов, объединенных в раннем возрасте в лабораторных условиях. Цель — сравнительный анализ поведения неродственных макак сразу после объединения в группу и спустя два года совместного пребывания с учетом их возраста и пола и оценка влияния социального опыта на жизнь особей. Девять макак резусов из питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт» были объединены в группу в ИФ РАН им. И. П. Павлова и условно разделены на старших (16–18 мес., два самца, две самки) и младших (14–15 мес., два самца, три самки) с последующим лонгитюдным изучением группового поведения. В первые два месяца у старших особей, в отличие от младших, сложились стабильные иерархические взаимоотношения, при этом они доминировали над младшими. Значимые изменения в поведении за два года совместного пребывания наблюдались только у старших особей: у самцов возросло дружелюбие, у самок — дружелюбие и исследовательская активность. На третьем году жизни у макак возникли проявления коллективной агрессии, направленной на одного члена группы. Наиболее уязвимыми оказались младшие самки. Период размножения наступил в возрасте 28–32 месяцев, наиболее активным был старший доминантный самец, который спаривался со всеми самками. Все самки оказались беременными, но только старшая доминантная самка родила здорового детеныша. Результаты лонгитюдного наблюдения за макаками при переходе от детства ко взрослому возрасту важны для понимания биологических закономерностей онтогенетического развития приматов в условиях социума, а также для создания экологически здорового образа жизни неродственных обезьян в лабораториях.

Ключевые слова: макаки резусы, лонгитюдное наблюдение, групповое поведение, социальная активность, исследовательская активность, иерархические отношения, коллективная агрессия, онтогенез, половое созревание, размножение в неволе

Two-year laboratory experiment in group housing of young unrelated rhesus macaques: Analysis of behavioral dynamics and influence of social experience

I. Yu. Golubeva ^{✉1}, T. G. Kuznetsova ¹, M. N. Nikitina ²

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

² Ivanovo State University, 39 Ermaka Str., Ivanovo 153025, Russia

Authors

Inna Yu. Golubeva, SPIN: 7581-4645, ResearcherID: W-5106-2018, ORCID: 0000-0003-3698-9036, e-mail: golubevaiu@infran.ru

Tamara G. Kuznetsova, SPIN: 3786-7484, ORCID: 0000-0002-0196-0519, e-mail: dr.tamara.kuznetsova@gmail.com

Maria N. Nikitina, ORCID: 0009-0004-6378-5463, e-mail: marianikitina097@gmail.com

For citation: Golubeva, I. Yu., Kuznetsova, T. G., Nikitina, M. N. (2025) Two-year laboratory experiment in group housing of young unrelated rhesus macaques: Analysis of behavioral dynamics and influence of social experience. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 125–136. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-125-136> EDN NDHMR

Received 24 January 2025; **reviewed** 25 March 2025; **accepted** 28 March 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © I. Yu. Golubeva, T. G. Kuznetsova, M. N. Nikitina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Group housing of macaques in captivity requires strategies to mitigate injury risks and promote reproductive success. This study summarizes a two-year longitudinal observation of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) grouped during early adolescence under controlled laboratory conditions. We aimed to analyze sex- and age-specific behavioral patterns post-grouping and after two years of cohabitation, while evaluating the impact of social experience on individual development. Nine unrelated rhesus macaques from the Kurchatov Complex of Medical Primatology were housed at the Pavlov Institute of Physiology. The cohort was stratified by age into older (16–18 months; 2 males, 2 females) and younger (14–16 months; 2 males, 3 females) subgroups. Hierarchical structures emerged within two months: older individuals consistently dominated younger counterparts, with stable intra-subgroup dominance relationships observed only among older macaques. Longitudinal behavioral shifts were pronounced in older individuals: males exhibited increased affiliative behaviors, whereas older females displayed heightened affiliative and exploratory behaviors. Collective aggression manifested during the third year, with younger females being most vulnerable. Reproductive onset occurred at 28–32 months, dominated by the older male. Although all females conceived by the third year, only the dominant older female delivered a viable offspring. These findings elucidate ontogenetic trajectories of primates in artificial social environments and inform best practices for maintaining unrelated macaques in laboratory settings.

Keywords: rhesus macaques, longitudinal study, affiliative behavior, social behavior, exploratory behavior, hierarchical relations, collective aggression, ontogenesis, sexual maturation, captive reproduction

Введение

Одной из основных характеристик приматов, включая человека, является социальность (Бутовская, Файнберг 1993; Reddy et al. 2022). Социальные контакты являются основой их физического и психоэмоционального благополучия и репродуктивного успеха (Beisner et al. 2021; Fischer 2023).

Изучение социального поведения разных видов обезьян, для которых характерны продолжительное детство и выраженный подростковый период, может дать новые знания о моделях развития социальных структур у людей и механизмах социального обучения индивидов.

Макаки резусы и шимпанзе наиболее близки к человеку по форме социальной организации — они образуют большие, относительно стабильные социальные группы, включающие разнополых особей всех возрастов, и на протяжении всей жизни имеют дифференцированные диадические связи с несколькими особями внутри этих групп (Reddy et al. 2022). У шимпанзе по достижении половой зрелости самки, как правило, эмигрируют в новые социальные группы, а самцы остаются в пределах своего сообщества, где постепенно обретают независимость от своих матерей (Reddy, Sandel 2020). У макак, напротив, родную группу покидают самцы, а самки остаются и сохраняют тесные связи

со своими близкими генетическими родственниками — матерями и их сестрами по материнской линии (Beisner et al. 2011; Fischer 2023; Hannibal et al. 2017; Maestripieri, Hoffman 2012). Самки макак наследуют свой статус от матерей, которые постоянно поддерживают их в агрессивных конфликтах, что способствует созданию стабильной социальной структуры группы.

В работе Мейшвили (Мейшвили 1998) прослежена динамика материнского поведения в течение 120 недель после рождения детенышей у низших обезьян, которая заключалась в исчезновении из поведенческого репертуара в начале физиологических паттернов, затем большей части защитных паттернов и некоторых социальных паттернов. Показано, что часть социальных паттернов сохраняется и составляет основу родственных отношений взрослых особей. Так, возрастной период 79–120 недель можно охарактеризовать как «подростковую» стадию взаимоотношений матери и детеныша.

Согласно другим данным, период детства у макак заканчивается в три года, особи трех-пяти лет являются подростками, а после пяти лет могут считаться взрослыми (Maestripieri, Hoffman 2012). Наступление подросткового периода отмечается началом полового созревания, которое наступает в 48–54 месяца (Maestripieri, Hoffman 2012), по другим данным — от 2,5 до 4,5 лет (Simmons 2016), между 3,5 и 6 годами у самцов (van Wagenen, Simpson 1954), от 36 месяцев для самок (Kaufmann 1965).

В то же время отмечается, что достижение зрелости является в первую очередь социальным отличием — компетентностью и признанием членами группы (Reddy et al. 2022). Таким образом, подростковый возраст является переломным моментом, когда происходят нейроповеденческие изменения, способствующие социальному обучению, при этом полученный социальный опыт оказывает существенное влияние на последующую жизнь взрослой особи.

Для формирования эффективных социальных союзов особь должна иметь точное представление об отношениях доминирования в группе. У приматов иерархии доминирования возникают на ранних этапах онтогенеза, и индивиды используют различные способы, чтобы узнать об иерархических отношениях (Qu et al. 2017; Sliwa, Freiwald 2017): они оценивают сигналы доминирования (например, размер тела, агрессивное лицо); отслеживают социальные взаимодействия других особей в группе или напрямую взаимодействуют с соперниками, испытывая последовательные победы или поражения.

По данным литературы, наибольшие изменения в социальном развитии у макак резусов происходят на втором году жизни, что позволяет отнести этот возраст к важной вехе онтогенеза социальности (Kuznetsova et al. 2024; Pavez Fox et al. 2023).

В то же время, групповое содержание обезьян в неволе требует определенных усилий для сохранения их физического здоровья, снижения риска травм, повышения вероятности репродуктивного успеха и организации жизни в целом (Beisner et al. 2021; Fischer 2023). Многими авторами описана высокая агрессивность и низкая толерантность друг к другу у взрослых макак резусов (Мейшвили и др. 2015; Sosa 2016; Thierry 2007). Проблемой группового содержания в питомниках является скученность обезьян, которая нарушает социальное общение, усиливает аффективную реактивность и агрессию (Мейшвили и др. 2015; Casarrubea et al. 2022; Hannibal et al. 2017; Lutz et al. 2022; Novak 2021; Wooddell et al. 2017) и даже приводит к психическим нарушениям (Qu et al. 2017; Rothwell et al. 2023).

Для обеспечения надежной эмпирической оценки благосостояния обезьян как показателя адекватности условий содержания важно проводить постоянное отслеживание их поведения (Truelove et al. 2020). Качественные и количественные характеристики особенностей взаимоотношений особей, динамика их манипуляторной, исследовательской и двигательной активности дают представление о физическом и социальном здоровье животных (Фирсов 1977; Newman R. et al. 2021; Newman L. et al. 2023).

Несмотря на большое количество работ, посвященных социальному поведению макак, недостаточно изучены особенности формирования и развития социальных взаимоотношений в онтогенезе у неродственных особей. Крайне мало работ, связанных с влиянием раннего социального опыта на поведенческое развитие и физиологию молодых макак резусов (Rommesch et al. 2011; Ljungberg, Westlund 2000), хотя эти знания представляют уникальный опыт развития биоповеденческих профилей. В настоящей работе обобщен опыт двухлетнего наблюдения за группой неродственных макак резусов с момента их объединения в раннем возрасте в лабораторных условиях. Цель исследования — сравнительный анализ поведения макак с учетом их возраста и пола в условиях группового содержания в двух срезах: в первые два месяца после объединения и в конце второго года совместного пребывания с оценкой влияния социального опыта на жизнь отдельных особей.

Методы исследования

Макаки резусы (девять особей — четыре самца и пять самок) были взяты из разных семейных групп обезьяньего питомника Курчатковского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт» (г. Сочи) в возрасте 14–18 месяцев (средний возраст $15,7 \pm 1,3$) и объединены в группу в антропоиднике ИФ РАН им. И. П. Павлова.

Антропоидник предназначен для изучения высших и низших обезьян и имеет четыре внутренних вольера общей площадью 30 квадратных метров и два уличных вольера общей площадью 30 квадратных метров. Все вольеры соединены между собой системой переходов, что позволяет обезьянам перемещаться из вольера в вольер, а персоналу легко управлять группой. Пространство вольеров оборудовано необходимыми элементами для проявления естественного поведения (деревья, полки, кормушки, поилки, перекладины) и различными элементами обогащения (качели, веревочные лестницы, гамаки, игрушки, ветки и т. п.), которые регулярно меняются для увеличения уровня активности группы. В вольере поддерживается световой суточный режим 12 ч (день) / 12 ч (ночь) и постоянная вентиляция. Ежедневный рацион макак

состоит из натуральных продуктов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов.

Учитывая возрастной разброс в группе макак, особи были условно разделены на две подгруппы: старшая (два самца и две самки, средний возраст $16,9 \pm 0,8$ месяцев), и младшая (2 самца и 3 самки, средний возраст $14,7 \pm 0,4$ месяцев). Самая младшая макака (самка № 9) прожила в группе менее двух лет и была исключена из анализа.

Ежедневные часовые наблюдения с регистрацией социальных взаимоотношений в группе (проявления агрессии, ее направленность, разные виды дружелюбного поведения, половое поведение) и исследовательского поведения проводили в фиксированные часы светового дня. Использовали модифицированные матрицы для регистрации поведенческой активности (Дерягина, Бутовская 1992). Проводили сравнительный анализ вышеуказанных поведенческих реакций для каждой особи в двух срезах из 20 часов наблюдений каждый: 1) первые два месяца после объединения (сентябрь-октябрь 2022 г.); 2) в конце второго года совместного пребывания в группе (июнь-июль 2024 г.). Средний возраст макак на момент исследования в первом и втором срезах составил $15,9 \pm 1,2$ и $36,9 \pm 1,2$ месяцев, соответственно. На рисунке 1 представлены фотографии и возраст отдельных особей

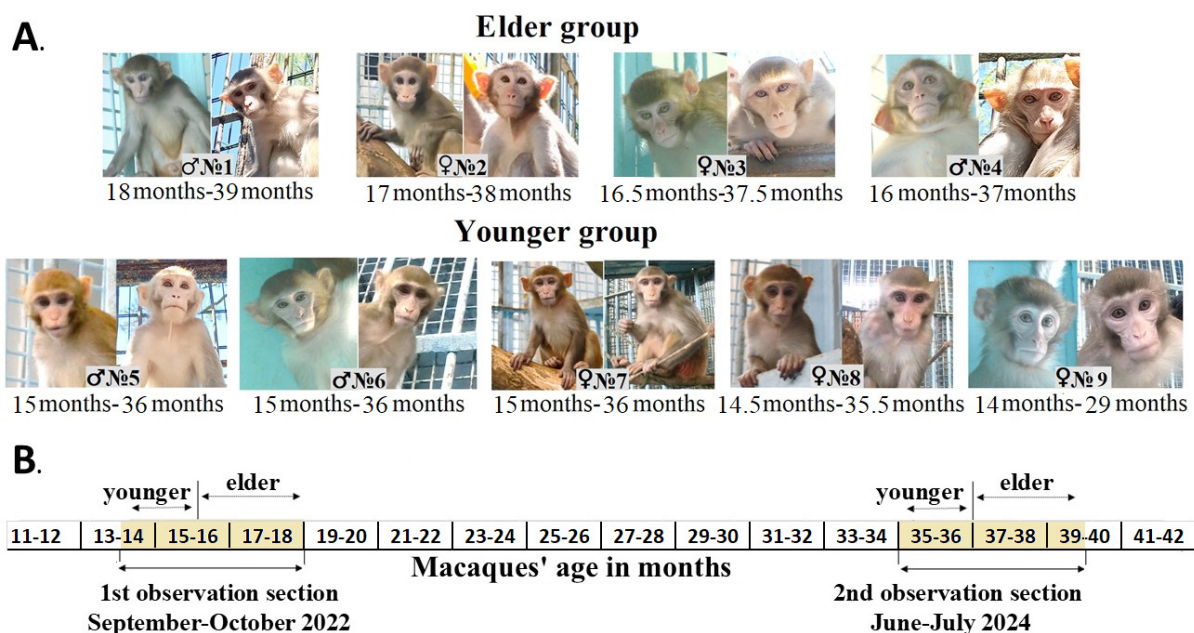


Рис. 1. А. Макаки резусы, объединенные в лабораторных условиях и условно разделенные на старших и младших. Фотографии и возраст каждой особи на момент объединения и в конце второго года жизни в сообществе. В. Шкала с указанием возрастных диапазонов макак старшей и младшей подгрупп в двух временных срезах наблюдений

Fig. 1. A. Rhesus macaques housed in group conditions and divided into older and younger subgroups. Individual portraits with corresponding ages are shown at the time of grouping and at the conclusion of the two-year observation period. B. Scale depicting the age ranges of the older and younger subgroups at the two observational time points

при объединении в группу и в конце второго года жизни в сообществе (А), а также шкала с указанием возрастных диапазонов макак старшей и младшей подгрупп в двух временных срезах наблюдений (В).

Для статистической обработки использовали программу StatSoft STATISTICA 12 и Graph Pad Instat. Применяли дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями, для множественных сравнений использовали апостериорный тест Тьюки.

Результаты исследования

Проведенные наблюдения показали, что иерархические отношения у макак проявились уже в первый месяц после объединения. В качестве критерия доминирования использовали следующие показатели: большая агрессивность, направленность агрессивных контактов и преимущество в агонистических взаимодействиях, способность привлекать к себе внимание остальных членов группы, а также преимущественный доступ к ресурсам (предпочитаемая пища, игрушки и т. п.). Оказалось, что особи старшей группы доминировали над особями младшей группы. При этом между старшими макаками сформировались достаточно выраженные отношения доминирования: выделялись доминантный и субдоминантный самцы, доминантная и субдоминантная самки. Эти отношения сохранялись на протяжении двухлетнего периода. Между особями младшей группы, напротив, иерархические отношения были не выражены и в дальнейшем отдельные проявления доминирования у них носили нестабильный характер.

Третий год жизни макак ознаменовался качественными изменениями в социальной жизни сообщества. Так, в этот период проявилась коллективная агрессия, направленная на одного члена группы. Наиболее уязвимыми оказались младшие самки, особенностью которых было выраженное преобладание индивидуального поведения над социальным. В результате коллективной агрессии у всех младших самок были случаи тяжелых травм, а самая младшая самка погибла в возрасте 32 месяцев. Кроме этого, спустя год совместного пребывания, в осенний период у самок макак появились выраженные признаки полового поведения: возбуждение и покраснение гениталий и характерные монотонные призывные звуки, издаваемые самками в течение нескольких дней подряд. Период активного спаривания пришелся на ноябрь–декабрь 2023 г., средний возраст самок на этом момент составил $29,3 \pm 1,3$ месяца, самцов — $29,8 \pm 1,7$ месяцев. Наибольшую активность проявил старший доминантный самец (возраст 32 месяца), который последовательно в течение 3–7 дней спаривался с каждой из самок. У остальных самцов проявления половой активности не носили такого выраженного и систематического характера. На третьем году жизни все самки оказались беременными, но только старшая доминантная самка в возрасте 37 месяцев родила здорового детеныша. Старшая субдоминантная самка в возрасте 35,5 месяцев родила детеныша с множественными пороками развития, умершего на третьи сутки, а у младших самок случились выкидыши на разных сроках, причиной которых могла быть направленная на них коллективная агрессия (рис. 2).



Рис. 2. А. Самка № 7 в возрасте 33 месяцев, выкидыш на сроке ~ 3 месяцев в результате коллективной агрессии. В. Самка № 3 в возрасте 36 месяцев с однодневным детенышем, умершим в возрасте 3 дней в результате множественных пороков развития. С. Самка № 2 в возрасте 37,5 месяцев с самцом № 1 в возрасте 38,5 месяца и однодневным детенышем. D. Доминантный самец №1 в возрасте 45 месяцев

Fig. 2. A. Female No. 7, 33 months old, experienced a miscarriage at approximately three months of gestation due to group aggression. B. Female No. 3, 36 months old, with a one-day-old infant that died at three days of age from multiple developmental abnormalities. C. Female No. 2, 37.5 months old, alongside male No. 1, 38.5 months old, with a healthy one-day-old infant. D. Dominant male No. 1, 45 months old

Сравнительный анализ проявления социальной и исследовательской активности каждой особи в первые два месяца после объединения (2022 г.) и спустя два года группового содержания (2024 г.) выполнен для восьми особей (рис. 3), самка № 9, погибшая ранее, была исключена из выборки. Анализ двухлетней динамики поведения показал влияние факторов пола и возраста на количество поведенческих реакций у макак, при этом наблюдалось взаимодействие этих факторов с фактором тип поведения (агрессия, дружелюбие, исследовательская активность; MANOVA: Wilks lambda = 0,72, $F(12, 694) = 10,32$, $p < 0,001$). Значимые изменения в количественном проявлении поведенческих реакций в 2024 г., в сравнении с 2022 г., наблюдались только у особей старшей возрастной группы. Так, у старших самцов с возрастом возросло дружелюбное поведение, а у старших самок — дружелюбная и исследовательская активности ($p < 0,001$, апостериорный тест Тьюки).

Обсуждение результатов

Проведенное лонгитюдное исследование позволило проследить становление социальной структуры у неродственных макак резусов, объединенных в возрасте 14–18 месяцев в новую группу, выявить качественные и количественные изменения поведенческой активности особей и оценить влияние полученного социального опыта на жизнь каждой макаки.

Учитывая, что иерархия означает направленность, асимметрию отношений, а не число агрессивных действий (Бутовская, Файнберг 1993; Дерягина, Бутовская 1992), был выполнен качественный анализ репертуара социальной активности каждой особи. Оказалось, что иерархические отношения у неродственных макак, ранее не общавшихся, сформировались в первые 1–2 месяца после их объединения, при этом основным системообразующим фактором был возраст.

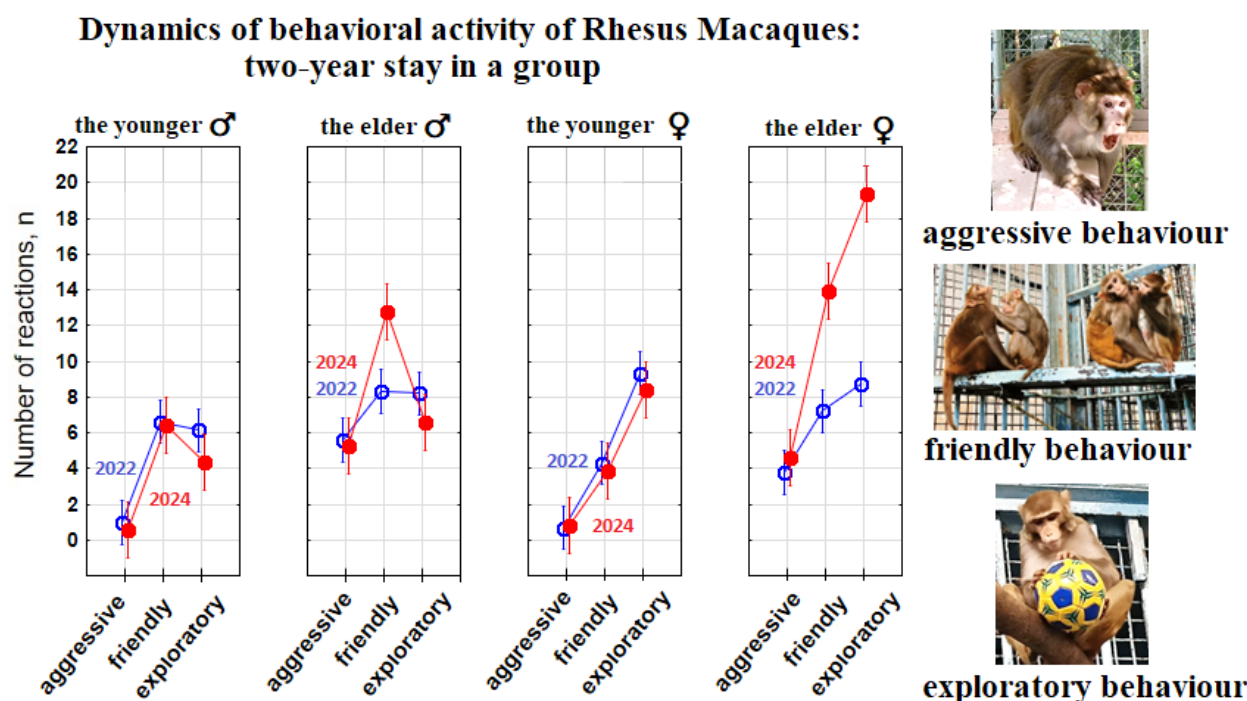


Рис. 3. Динамика поведенческой активности макак резусов в условиях двухлетнего группового содержания в лаборатории. Дисперсионный анализ ANOVA для повторных измерений: взаимодействие факторов возраст, пол и вид активности в двух срезах 2022 г. и 2024 г. (Wilks lambda = 0,72, $F(12, 694) = 10,32$, $p < 0,001$). Обозначения: по оси абсцисс — агрессивное, дружелюбное и исследовательское поведение, по оси ординат — количество указанных реакций (n, среднее арифметическое $\pm$ доверительный интервал). Синяя линия — 2022 г. (первые два месяца после объединения), красная линия — 2024 г. (два месяца в конце двухлетнего совместного пребывания)

Fig. 3. Behavioral dynamics of rhesus macaques during two years of group housing under laboratory conditions. Repeated ANOVA revealed a significant interaction among age, sex, and type of behavior across 2022 and 2024 (Wilks' $\lambda = 0.72$, $F(12, 694) = 10.32$, $p < 0.001$). Y-axis: number of behavioral responses (mean $\pm$ 95% confidence interval); X-axis: behavioral categories (aggressive, affiliative, exploratory). Blue line represents data from 2022 (first two months post-grouping), and red line represents data from 2024 (final two months of the two-year period)

По данным литературы, самки макак наследуют свой статус непосредственно от своих матерей, что способствует созданию стабильной социальной структуры группы (Мейшвили и др. 2015; Fischer 2023; Hannibal et al. 2017; Maestriperi, Hoffman 2012). Однако макаки в данном исследовании были из разных семейных групп и должны были адаптироваться к социуму без поддержки родственных связей. Полученные факты могут быть полезными при формировании новых детских групп дошкольного возраста, впервые поступающих в дошкольные учреждения.

Две старшие особи — самец и самка — занимали доминирующее положение в группе на протяжении всего периода исследования, при этом по одним признакам ведущая роль принадлежала самцу, по другим — самке. Отмечается, что место самца в социальной иерархии зависит от его социального опыта, способности образовывать устойчивые связи с другими членами группы, способности выполнять функции контролирующего животного (Bernstein 1976). Известно, что сыновья высокоранговых самок, достигнув половой зрелости, в чужих группах чаще занимают высокое положение (Beisner et al. 2011; Bernstein 1976), что, по мнению Бутовской и Файнберг, связано не с генетическим наследованием рангов, а с условиями воспитания в конкретном социальном окружении — перениманием определенного стиля поведения матери (Бутовская, Файнберг 1993). Можно предположить, что наряду с возрастным фактором, иерархический статус родителей также мог повлиять на развитие социальных отношений в исследуемой группе.

Обнаружено, что проявления социальной активности у макак младшей группы были гораздо менее выражены в сравнении со старшими макаками. Это согласуется с данными о том, что подчинение коррелирует с возрастом, при этом конфликты неродственных особей, как правило, прекращаются, когда одна из них признает себя подчиненной (Бутовская, Файнберг 1993). Характерно, что младшие самки отличались преобладанием индивидуального поведения над социальным, и именно они оказались в группе риска и подверглись жесткой коллективной агрессии с травмами и летальным исходом. В работе Чалян с соавторами (Чалян и др. 2023) показано, что у макак резусов преобладающей формой летальной агрессии в семейных группах являются коллективные действия самок, направленные на молодых и взрослых членов группы. Вспышки агрессии между самками в неволе часто случаются после изъятия из группы

самца-лидера, что свидетельствует о его роли в регуляции внутригрупповых отношений (Бутовская, Файнберг 1993). Есть мнение, что социальная роль особи зависит от комплекса показателей: пола, возраста, условий обитания, состава группы и социальной ситуации. С нашей точки зрения, ранний возраст неродственных макак при объединении их в группу не позволил им занять соответствующие социальные роли, что стало причиной возникновения вспышек коллективной агрессии, повлекшей за собой травмы и летальный исход.

Показано, что самки в возрасте до трех лет способны выносить беременность и родить здоровое поколение. Период полового созревания и активного размножения в группе неродственных макак наступил в возрасте 28–32 месяца. По литературным данным, это было значительно раньше положенного срока: по одним данным (Maestriperi, Hoffman 2012) половое созревание наступает в 48–54 месяца, по другим (Kaufmann 1965) — от 36 месяцев для самок. У макак наблюдалась четко выраженная сезонность размножения: все самки участвовали в спаривании, при этом самым активным и единственным для старших самок был доминантный самец. Сходная картина наблюдалась в островной колонии макак резусов около Пуэрто-Рико (Kaufmann 1965). По данным (Бутовская, Файнберг 1993), высокоранговые самки имеют преимущество в выживании детенышей и для них характерна выраженная направленность агрессивных действий на низкоранговых беременных самок, что также согласуется с результатами настоящего исследования. С нашей точки зрения, раннее половое созревание самцов и самок связано с условиями их содержания — необходимостью адаптации к групповому пребыванию в социальном окружении с ровесниками, без поддержки родственных связей и присутствия более старших особей.

Значимые изменения в количестве поведенческих реакций за два года наблюдений выявлены только у старших особей: у самцов значимо возросло дружелюбное поведение, а у самок — дружелюбное и исследовательское поведение. Достижение половой зрелости — наиболее ответственный период, когда особи должны утвердить свои позиции в группе. Отмечается, что именно на этот период приходится пик социальной, исследовательской и половой активности (Бутовская, Файнберг 1993; Pavez Fox et al. 2023), при этом наблюдаются различия в стратегиях между полами: самцы макак, вынужденные завоевывать себе статус в чужих группировках, в подростковом возрасте больше времени

проводят в обществе сверстников, а самки, остающиеся в родной группе, больше времени проводят с матерью. Усиление дружелюбия служит стабилизации отношений и уменьшению агрессии в группе. Значительное увеличение интереса к объектам окружающей среды и манипуляциям с ними у самок, в сравнении с самцами, можно объяснить склонностью к разному типу деятельности у особей противоположного пола в связи с использованием ими вышеописанных поведенческих стратегий.

Результаты, полученные в процессе двухлетнего наблюдения за новой группой молодых неродственных макак резусов, важны для понимания биологических закономерностей онтогенетического развития приматов в условиях социума, а также для создания экологически здорового образа жизни неродственных обезьян в лабораториях и питомниках.

Выводы

- Иерархические отношения у макак сформировались в первые 1–2 месяца после их объединения: старшие особи доминировали над младшими и, в отличие от младших, между старшими особями проявились отношения доминирования.
- Период активного размножения в группе неродственных макак наступил в возрасте 28–32 месяца, значительно раньше положенного срока.
- Младшие самки, отличавшиеся преобладанием индивидуального поведения над социальным, подвергались жесткой коллективной агрессии и оказались в группе риска.
- Изменения в поведении за два года наблюдались только у старших особей: у самцов значимо возросло дружелюбное поведение, а у самок — дружелюбное и исследовательское поведение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по этике Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (протокол № 12/13 от 13.12.2021).

Ethics Approval

Experiments involving animals were conducted in accordance with international guidelines for biomedical research using laboratory animals and were approved by the Ethics Committee of the I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 12/13, 13 December 2021).

Вклад авторов

- а. Голубева Инна Юрьевна — проведение исследования; анализ данных; подготовка рукописи;
- б. Кузнецова Тамара Георгиевна — разработка концепции и утверждение рукописи;
- в. Никитина Мария Николаевна — проведение исследования; анализ данных.

Author Contributions

- a. Inna Yu. Golubeva — conducted research, performed data analysis, and prepared the manuscript;
- b. Tamara G. Kuznetsova — developed the study concept and approved the manuscript;
- c. Maria N. Nikitina — conducted research and performed data analysis.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Антропоидника за помощь в проведении ежедневных наблюдений за макаками.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of Antropoidnik for their assistance in conducting daily observations of macaques.

Литература

- Бутовская, М. Л., Файнберг, Л. А. (1993) *У истоков человеческого общества (поведенческие аспекты эволюции человека)*. М.: Наука, 255 с.
- Дерягина, М. А., Бутовская, М. Л. (1992) *Этология приматов*. М.: Изд-во Московского государственного университета, 192 с.
- Мейшвили, Н. В. (1998) *Социо-демографическое исследование родительского поведения низших обезьян в свете проблем антропосоциогенеза. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук*. М., Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 21 с.
- Мейшвили, Н. В., Чалян, В. Г., Липина, Я. Ю., Пачулия, И. Г. (2015) Сравнительное исследование поведения самцов макак-резусов в условиях индивидуального и группового содержания. В кн.: Д. Б. Богоявленская (ред.). *От истоков к современности. 130 лет организации психологического общества при Московском университете: сборник материалов юбилейной конференции в 5 томах. Т. 5*. М.: Когито-Центр, с. 422–424.
- Фирсов, Л. А. (1977) *Поведение антропоидов в природных условиях*. Л.: Наука, 163 с.
- Чалян, В. Г., Мейшвили, Н. В., Пачулия, И. Г. и др. (2023) Летальная агрессия у содержащихся в неволе обезьян. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 109, № 2, с. 178–191. <https://doi.org/10.31857/S0869813923020036>
- Beisner, B. A., Jackson, M. E., Cameron, A. N., McCowan, B. (2011) Detecting instability in animal social networks: Genetic fragmentation is associated with social instability in rhesus macaques. *PLoS ONE*, vol. 6, no. 1, article e16365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016365>
- Beisner, B. A., Remillard, C. M., Moss, S. et al. (2021) Factors influencing the success of male introductions into groups of female rhesus macaques: Introduction technique, male characteristics and female behavior. *American Journal of Primatology*, vol. 83, no. 9, article e23314. <https://doi.org/10.1002/ajp.23314>
- Bernstein, I. S. (1976) Dominance, aggression and reproduction in primate societies. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 60, no. 2, pp. 459–472. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(76\)90072-2](https://doi.org/10.1016/0022-5193(76)90072-2)
- Casarrubea, M., Leca, J.-B., Gunst, N. et al. (2022) Structural analyses in the study of behavior: From rodents to non-human primates. *Frontiers in Psychology*, vol. 13, article 1033561. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1033561>
- Charbonneau, J. A., Amaral, D. G., Bliss-Moreau, E. (2022) Social housing status impacts rhesus monkeys' affective responding in classical threat processing tasks. *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, article 4140. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08077-4>
- Fischer, J. (2023) Aging rhesus monkeys stick to friends and family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 120, no. 1, article e2219062120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2219062120>
- Hannibal, D. L., Bliss-Moreau, E., Vandelee, J. et al. (2017) Laboratory rhesus macaque social housing and social changes: Implications for research. *American Journal Primatology*, vol. 79, no. 1, article e22528. <https://doi.org/10.1002/ajp.22528>
- Kaufmann, J. H. (1965) A three-year study of mating behavior in a freeranging band of rhesus monkeys. *Ecology*, vol. 46, no. 4, pp. 500–512. <https://doi.org/10.2307/1934881>
- Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. U., Meishvili, N. V., Chalyan, V. G. (2024) Group behavior of rhesus macaques in the second year of their lifespan. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 60, no. 6, pp. 2451–2459. <https://doi.org/10.1134/S0022093024060231>
- Ljungberg, T., Westlund, K. (2000) Impaired reconciliation in rhesus macaques with a history of early weaning and disturbed socialization. *Primates*, vol. 41, no. 1, pp. 79–88. <https://doi.org/10.1007/BF02557463>
- Lutz, C. K., Coleman, K., Hopper, L. M. et al. (2022) Nonhuman primate abnormal behavior: Etiology, assessment, and treatment. *American Journal of Primatology*, vol. 84, no. 6, article e23380. <https://doi.org/10.1002/ajp.23380>
- Maestripieri, D., Hoffman, C. L. (2012) Behavior and social dynamics of rhesus macaques on Cayo Santiago. In: Q. Wang (ed.). *Bones, genetics, and behavior of rhesus macaques. Developments in primatology: Progress and prospects*. New York: Springer Publ., pp. 247–262. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1046-1_12
- Newman, L. E., Testard, C., DeCasien, A. R. et al. (2023) The biology of aging in a social world: Insights from free-ranging rhesus macaques. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 154, article 105424. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105424>
- Newman, R., McKeown, S., Quirke, T. O'Riordan, R. M. (2021) The effect of a new enclosure on the behavior of a large captive group of lion-tailed macaques *Macaca Silenus*. *Journal of Zoo and Aquarium Research*, vol. 9, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.19227/jzar.v9i1.397>
- Novak, M. A. (2021) Self-Injurious behavior in rhesus macaques: Issues and challenges. *American Journal of Primatology*, vol. 83, no. 6, article e23222. <https://doi.org/10.1002/ajp.23222>
- Pavez Fox, M. A., Siracusa, E. R., Ellis, S. et al. (2023) Socioecological drivers of injuries in female and male rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *BioRxiv*. [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1101/2023.10.20.563310> (accessed 20.01.2025).
- Qu, C., Ligneul, R., van der Henst, J.-B., Dreher, J.-C. (2017) An integrative interdisciplinary perspective on social dominance hierarchies. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 21, no. 11, pp. 893–908. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2017.08.004>

- Reddy, R. B., Sandel, A. A. (2020) Social relationships between chimpanzee sons and mothers endure but change during adolescence and adulthood. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, vol. 74, no. 12, article 150. <https://doi.org/10.1007/s00265-020-02937-7>
- Reddy, R. B., Sandel, A. A., Dahl, R. E. (2022) Puberty initiates a unique stage of social learning and development prior to adulthood: Insights from studies of adolescence in wild chimpanzees. *Developmental Cognitive Neuroscience*, vol. 58, article 101176. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101176>
- Rommeck, I., Capitanio, J. P., Strand, S. C., McCowan, B. (2011) Early social experience affects behavioral and physiological responsiveness to stressful conditions in infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *American Journal of Primatology*, vol. 73, no. 7, pp. 692–701. <https://doi.org/10.1002/ajp.20953>
- Rothwell, E. S., Carp, S. B., Bliss-Moreau, E. (2023) The importance of social behavior in nonhuman primate studies of aging: A mini-review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 154, no. 13, article 105422. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105422>
- Simmons, H. A. (2016) Age-associated pathology in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Veterinary Pathology*, vol. 53, no. 2, pp. 399–416. <https://doi.org/10.1177/0300985815620628>
- Sliwa, J., Freiwald, W. A. (2017) A dedicated network for social interaction processing in the primate brain. *Science*, vol. 356, no. 6339, pp. 745–749. <https://doi.org/10.1126/science.aam6383>
- Sosa, S. (2016) The influence of gender, age, matriline and hierarchical rank on individual social position, role and interactional patterns in *Macaca sylvanus* at 'La Forêt des Singes': A multilevel social network approach. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, article 529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00529>
- Thierry, B. (2007) Unity in diversity: Lessons from macaque societies. *Evolutionary Anthropology Issues: News and Reviews*, vol. 16, no. 6, pp. 224–238. <https://doi.org/10.1002/evan.20147>
- Truelove, M. A., Martin, J. E., Langford, F. M., Leach, M. C. (2020) The identification of effective welfare indicators for laboratory-housed macaques using a Delphi consultation process. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, article 20402. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77437-9>
- Van Wagenen, G., Simpson, M. E. (1954) Testicular development in the rhesus monkey. *The Anatomical Record*, vol. 118, no. 2, pp. 231–251. <https://doi.org/10.1002/ar.1091180209>
- Wooddell, L. J., Kaburu, S. S. K., Murphy, A. M. et al. (2017) Rank acquisition in rhesus macaque yearlings following permanent maternal separation: The importance of the social and physical environment. *Developmental Psychobiology*, vol. 59, no. 7, pp. 863–875. <https://doi.org/10.1002/dev.21555>

References

- Beisner, B. A., Jackson, M. E., Cameron, A. N., McCowan, B. (2011) Detecting instability in animal social networks: Genetic fragmentation is associated with social instability in rhesus macaques. *PLoS ONE*, vol. 6, no. 1, article e16365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016365> (In English)
- Beisner, B. A., Remillard, C. M., Moss, S. et al. (2021) Factors influencing the success of male introductions into groups of female rhesus macaques: Introduction technique, male characteristics and female behavior. *American Journal of Primatology*, vol. 83, no. 9, article e23314. <https://doi.org/10.1002/ajp.23314> (In English)
- Bernstein, I. S. (1976) Dominance, aggression and reproduction in primate societies. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 60, no. 2, pp. 459–472. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(76\)90072-2](https://doi.org/10.1016/0022-5193(76)90072-2) (In English)
- Butovskaya, M. L., Feinberg, L. A. (1993) *U istokov chelovecheskogo obshchestva (povedencheskie aspekty evolyutsii cheloveka) [The origins of human society. Behavioral aspects of human evolution]*. Moscow: Nauka Publ., 255 p. (In Russian)
- Casarrubea, M., Leca, J.-B., Gunst, N. et al. (2022) Structural analyses in the study of behavior: From rodents to non-human primates. *Frontiers in Psychology*, vol. 13, article 1033561. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1033561> (In English)
- Chalyan, V. G., Meishvili, N. V., Pachulia, I. G. et al. (2023) Letal'naya agressiya u sodержashchikhsya v nevole obez'yan [Lethal aggression in captive monkeys]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 109, no. 2, pp. 178–191. <https://doi.org/10.31857/S0869813923020036> (In Russian)
- Charbonneau, J. A., Amaral, D. G., Bliss-Moreau, E. (2022) Social housing status impacts rhesus monkeys' affective responding in classic threat processing tasks. *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, article 4140. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08077-4> (In English)
- Deryagina, M. A., Butovskaya, M. L. (1992) *Etologiya primatov [Ethology of primates]*. Moscow: Moscow State University Publ., 192 p. (In Russian)
- Firsov, L. A. (1977) *Povedenie antropoidov v prirodnykh usloviyakh [Behavior of anthropoids in natural conditions]*. Leningrad: Nauka Publ., 163 p. (In Russian)
- Fischer, J. (2023) Aging rhesus monkeys stick to friends and family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 120, no. 1, article e2219062120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2219062120> (In English)
- Hannibal, D. L., Bliss-Moreau, E., Vandeleest, J. et al. (2017) Laboratory rhesus macaque social housing and social changes: Implications for research. *American Journal Primatology*, vol. 79, no. 1, article e22528. <https://doi.org/10.1002/ajp.22528> (In English)

- Kaufmann, J. H. (1965) A three-year study of mating behavior in a freeranging band of rhesus monkeys. *Ecology*, vol. 46, no. 4, pp. 500–512. <https://doi.org/10.2307/1934881> (In English)
- Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. U., Meishvili, N. V., Chalyan, V. G. (2024) Group behavior of rhesus macaques in the second year of their lifespan. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 60, no. 6, pp. 2451–2459. <https://doi.org/10.1134/S0022093024060231> (In English)
- Ljungberg, T., Westlund, K. (2000) Impaired reconciliation in rhesus macaques with a history of early weaning and disturbed socialization. *Primates*, vol. 41, no. 1, pp. 79–88. <https://doi.org/10.1007/BF02557463> (In English)
- Lutz, C. K., Coleman, K., Hopper, L. M. et al. (2022) Nonhuman primate abnormal behavior: Etiology, assessment, and treatment. *American Journal of Primatology*, vol. 84, no. 6, article e23380. <https://doi.org/10.1002/ajp.23380> (In English)
- Maestripieri, D., Hoffman, C. L. (2012) Behavior and social dynamics of rhesus macaques on Cayo Santiago. In: Q. Wang (ed.). *Bones, genetics, and behavior of rhesus macaques. Developments in primatology: Progress and prospects*. New York: Springer Publ., pp. 247–262. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1046-1_12 (In English)
- Meyshvili, N. V. (1998) *Sotsio-demograficheskoe issledovanie roditel'skogo povedeniya nizshikh obez'yan v svete problem antroposotsiogeneza [Socio-demographic study of parental behavior of lower apes in light of the problems of anthroposociogenesis]. Extended abstract of PhD dissertation (Biology)*. Moscow, M. V. Lomonosov Moscow State University, 21 p. (In Russian)
- Meyshvili, N. V., Chalyan, V. G., Lipina, Ya. Yu., Pachulia, I. G. (2015) *Sravnitel'noe issledovanie povedeniya samtsov makak-rezuskov v usloviyakh individual'nogo i gruppovogo soderzhaniya [A comparative study of the behavior of housing individually or in group rhesus monkeys]*. In: D. B. Bogoyavlenskaya (ed.). *Ot istokov k sovremennosti. 130 let organizatsii psikhologicheskogo obshchestva pri Moskovskom universitete: sbornik materialov yubilejnoy konferentsii v 5 tomakh. T. 5 [From the origins to the present. 130 years of the organization of the Psychological Society at Moscow University: Collection of Proceedings of the anniversary conference in 5 volumes. Vol. 5]*. Moscow: Kogito-Tsentr Publ., pp. 422–424. (In Russian)
- Newman, L. E., Testard, C., DeCasien, A. R. et al. (2023) The biology of aging in a social world: Insights from free-ranging rhesus macaques. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 154, article 105424. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105424> (In English)
- Newman, R., McKeown, S., Quirke, T. O'Riordan, R. M. (2021) The effect of a new enclosure on the behavior of a large captive group of lion-tailed macaques *Macaca Silenus*. *Journal of Zoo and Aquarium Research*, vol. 9, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.19227/jzar.v9i1.397> (In English)
- Novak, M. A. (2021) Self-Injurious behavior in rhesus macaques: Issues and challenges. *American Journal of Primatology*, vol. 83, no. 6, article e23222. <https://doi.org/10.1002/ajp.23222> (In English)
- Pavez Fox, M. A., Siracusa, E. R., Ellis, S. et al. (2023) Socioecological drivers of injuries in female and male rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *BioRxiv*. [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1101/2023.10.20.563310> (accessed 20.01.2025). (In English)
- Qu, C., Ligneul, R., van der Henst, J.-B., Dreher, J.-C. (2017) An integrative interdisciplinary perspective on social dominance hierarchies. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 21, no. 11, pp. 893–908. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2017.08.004> (In English)
- Reddy, R. B., Sandel, A. A. (2020) Social relationships between chimpanzee sons and mothers endure but change during adolescence and adulthood. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, vol. 74, no. 12, article 150. <https://doi.org/10.1007/s00265-020-02937-7> (In English)
- Reddy, R. B., Sandel, A. A., Dahl, R. E. (2022) Puberty initiates a unique stage of social learning and development prior to adulthood: Insights from studies of adolescence in wild chimpanzees. *Developmental Cognitive Neuroscience*, vol. 58, article 101176. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101176> (In English)
- Rommeck, I., Capitanio, J. P., Strand, S. C., McCowan, B. (2011) Early social experience affects behavioral and physiological responsiveness to stressful conditions in infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *American Journal of Primatology*, vol. 73, no. 7, pp. 692–701. <https://doi.org/10.1002/ajp.20953> (In English)
- Rothwell, E. S., Carp, S. B., Bliss-Moreau, E. (2023) The importance of social behavior in nonhuman primate studies of aging: A mini-review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 154, no. 13, article 105422. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105422> (In English)
- Simmons, H. A. (2016) Age-associated pathology in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Veterinary Pathology*, vol. 53, no. 2, pp. 399–416. <https://doi.org/10.1177/0300985815620628> (In English)
- Sliwa, J., Freiwald, W. A. (2017) A dedicated network for social interaction processing in the primate brain. *Science*, vol. 356, no. 6339, pp. 745–749. <https://doi.org/10.1126/science.aam6383> (In English)
- Sosa, S. (2016) The influence of gender, age, matriline and hierarchical rank on individual social position, role and interactional patterns in *Macaca sylvanus* at 'La Forêt des Singes': A multilevel social network approach. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, article 529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00529> (In English)
- Thierry, B. (2007) Unity in diversity: Lessons from macaque societies. *Evolutionary Anthropology Issues: News and Reviews*, vol. 16, no. 6, pp. 224–238. <https://doi.org/10.1002/evan.20147> (In English)

- Truelove, M. A., Martin, J. E., Langford, F. M., Leach, M. C. (2020) The identification of effective welfare indicators for laboratory-housed macaques using a Delphi consultation process. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, article 20402. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77437-9> (In English)
- Van Wagenen, G., Simpson, M. E. (1954) Testicular development in the rhesus monkey. *The Anatomical Record*, vol. 118, no. 2, pp. 231–251. <https://doi.org/10.1002/ar.1091180209> (In English)
- Wooddell, L. J., Kaburu, S. S. K., Murphy, A. M. et al. (2017) Rank acquisition in rhesus macaque yearlings following permanent maternal separation: The importance of the social and physical environment. *Developmental Psychobiology*, vol. 59, no. 7, pp. 863–875. <https://doi.org/10.1002/dev.21555> (In English)